ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE
ANNÉE 1972 N° 34

Résistance aux insecticides des arthropodes importants en médecine humaine et vétérinaire

---

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Diplôme d'Etat

Présentée et soutenue publiquement en Avril 1972

DEVANT

L'UNIVERSITE PAUL-SABATIER DE TOULOUSE

PAR

BELLON (Patrick)
Né le 29 mai 1948, à Aix-en-Provence (13)

JURY :

Président : M. ROUX, Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

Assesseurs M. BRIZARD, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
M. RICO, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

---

IMPRESSIONS C. L. J.
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE
ANNÉE 1972 N°34

Résistance aux insecticides des arthropodes importants en médecine humaine et vétérinaire

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Diplôme d'Etat

Présentée et soutenue publiquement en Avril 1972

DEVANT

L'UNIVERSITE PAUL-SABATIER DE TOULOUSE

PAR

BELLON (Patrick)
Né le 29 mai 1948, à Aix-en-Provence (13)

JURY :

Président : M. ROUX, Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

Assesseurs M. BRIZARD, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
M. RICO, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

IMPRESSIONS C. L. J.
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1972

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur : M. FLORIO
Directeurs honoraires : MM. PONS, DARRASPEN
Professeur honoraire : M. LOMBARD

PERSONNEL ENSEIGNANT

• *Chaire de Pharmacie et Toxicologie :*
Professeur titulaire . . . . . M. GODFRAIN
Maître-Assistant . . . . . Mme BURGAT-SACAZE
Pharmacie et Toxicologie

• *Chaire de Physique et Chimie biologiques et médicales :*
Professeur titulaire . . . . . M. RICO
Physique biologique et médicale
Chimie biologique et médicale

• *Chaire d'Anatomie des Animaux domestiques :*
Professeur titulaire . . . . . M. PAVAUX
Anatomie descriptive — Extérieur
Anatomie appliquée — Tératologie

• *Chaire de Physiologie et Thérapeutique :*
Professeur titulaire . . . . . M. RUCKEBUSCH
Maître-Assistant agrégé . . . . . M. FARGEAS
Physiologie — Thérapeutique et Pharmacodynamie

• *Chaire d'Histologie - Anatomie pathologique :*
Professeur titulaire . . . . . M. VAN HAVERBEKE
Maître de Conférences, non Chef de Service, Professeur sans Chaire . . . . . M. CABANIE
Maître-Assistant . . . . . M. MAGNOL
Histologie — Embryologie — Anatomie pathologique

• *Chaire d'Hygiène et Industrie des aliments d'origine animale :*
Professeur titulaire . . . . . M. LABIE
Maître-Assistant . . . . . M. EECKHOUTTE
Hygiène — Inspection — Contrôle et Technologie des denrées alimentaires d'origine animale

• *Chaire de Parasitologie et Maladies parasitaires :*
Professeur titulaire . . . . . M. BRIZARD
Maître-Assistant agrégé . . . . . M. DORCHIES
Zoologie appliquée — Parasitologie externe
Parasitologie interne — Clinique

• *Chaire de Sémiologie et Pathologie médicale des Equidés et Carnivores :*
Professeur titulaire . . . . . M. FLORIO
Maître de Conférences, non Chef de Service, Professeur sans Chaire . . . . . M. LESCURE
Maître-Assistant . . . . . M. GUELFI
Sémiologie et Pathologie médicale des Equidés et Carnivores
Législation vétérinaire et Déontologie — Clinique

UNIV. LEIDEN

- *Chaire de Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-Cour :*

Professeur titulaire .. .. M. TOURNUT
Maître de Conférences, non Chef de Service, Professeur sans Chaire .. .. M. ESPINASSE
Maître-Assistant . .. . M. BEZILLE

Sémiologie et Pathologie médicale
du Bétail et des Animaux de Basse-Cour
Clinique — Clinique ambulatoire

- *Chaire de Pathologie chirurgicale :*

Professeur titulaire .. .. M. CAZIEUX

Propédeutique et Sémiologie chirurgicale
Technique chirurgicale — Pathologie chirurgicale

- *Chaire de Pathologie de la Reproduction :*

Professeur titulaire .. .. M. BERTHELON
Maître de Conférences, non Chef de Service, Professeur sans Chaire .. .. M. ROYAL

Sémiologie et Propédeutique — Pathologie de la Reproduction
Obstétrique — Clinique

- *Chaire de Maladies contagieuses Zoonoses - Législation sanitaire :*

Professeur titulaire .. .. M. SAURAT
Maître-Assistant agrégé .. .. M. CHANTAL

Maladies contagieuses — Zoonoses
Législation sanitaire

- *Chaire de Pathologie générale Microbiologie - Immunologie :*

Professeur titulaire .. .. M. LAUTIE
Maître-Assistant . .. . M. MEIGNIER

Microbiologie — Immunologie — Pathologie générale

- *Chaire de Zootechnie et Economie rurale :*

Professeur titulaire .. .. M. QUEINNEC
Maître-Assistant . .. . M. DARRE

Ethnologie — Génétique appliquée
Hygiène générale — Zootechnie — Elevage
Economie générale et des productions animales

- *Chaire d'Alimentation :*

Professeur titulaire .. .. M. FALIU
Maître-Assistant agrégé .. .. M. GRIESS

Botanique appliquée et Bromatologie
Agronomie — Alimentation

COURS COMPLEMENTAIRES
CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Antibiothérapie des Maladies infectieuses .. .. .. M. MONNIER
Aspect médical des Zoonoses . .. . M. ARMENGAUD
Energétique . .. . M. LABOUCHE
Initiation à l'Informatique biomédicale . .. . M. FERNET
Agronomie . .. . M. COMBRET
Métabolismes .. .. M. RAYNAUD

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891, et du Conseil de l'Ecole, en date du 13 juin 1924).

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536510_0015

A MES PARENTS

A MES GRANDS-PARENTS

Pour tout l'amour dont ils ont su entourer mon enfance.

A MON FRÈRE

A FRANÇOISE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur ROUX
Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommage respectueux.

A NOTRE JURY DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRIZARD
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Chevalier de la Légion d'Honneur

Pour sa grande bienveillance, ainsi que pour le soin apporté à la correction de cet ouvrage.

Hommage respectueux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR RICO
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Dont l'enseignement m'a été précieux pour la réalisation de ce travail.

A Monsieur DORCHIES

Maître-Assistant Agrégé à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pour l'aide inestimable qu'il m'a apportée dans la rédaction de cet ouvrage.

INTRODUCTION

I. — IMPORTANCE DU PHENOMENE DE RESISTANCE

Les maladies transmises par certains insectes vecteurs peuvent être d'une gravité extrême pour l'homme ; les principales sont : le paludisme (Anophèles), les trypanosomiases (glossines), la filariose (Culex), la fièvre jaune (*Ædes ægypti*), la peste (*Xenopsylla cheopis*), le trachome et la dysenterie bacillaire (mouches). Rien que pour le paludisme, l'O.M.S. évalue à plusieurs millions le nombre de décès qui lui sont imputables chaque année. En ce qui concerne les animaux, la piroplasmose bovine (Boophilus) cause des pertes économiques importantes dans l'hémisphère austral.

D'où l'importance des insecticides comme méthode de lutte contre ces maladies et l'inquiétude que soulève l'apparition d'une résistance aux insecticides chez un nombre croissant d'espèces depuis 1945 : l'O.M.S., en 1968, recense 102 espèces d'importance médicale ou vétérinaire résistantes ; divers auteurs, en se basant sur d'autres critères, avancent des chiffres de l'ordre de 120 à 130 espèces ; de plus, bon nombre de celles-ci présentent une résistance à plusieurs insecticides à la fois. L'apparition d'une résistance amène, avec l'échec de la campagne d'éradication en cours, une multiplication rapide du vecteur et une recrudescence de la maladie.

Aussi paraît-il paradoxal que le grand public, largement informé des problèmes de pollution liés à l'emploi des insecticides (DDT en particulier), ignore à peu près tout du rôle majeur que jouent les insecticides dans la défense de la santé humaine et du caractère préoccupant du phénomène de la résistance.

II. — PLAN D'ETUDE

1° Nous ferons tout d'abord un *rappel concernant les insecticides et leur mode d'action,* rappel indispensable par la suite à la compréhension de la résistance physiologique.

2° Nous envisagerons ensuite *les méthodes de mesure de la résistance* en nous limitant à celles préconisées par l'O.M.S., ce qui nous amènera à considérer *les espèces recensées comme résistantes* grâce *à ces méthodes.*

3° La troisième partie du sujet sera constituée *par l'étude des mécanismes de résistance.* Tout d'abord, *les faux phénomènes de résistance :* ce vocable groupant toutes les variations normales de la sensibilité pouvant faire penser à une résistance vraie. Ensuite, *la résistance proprement dite* sera étudiée en quatre rubriques : *résistance de comportement, résistance morphologique, résistance physiologique et résistance croisée.*

4° La quatrième partie sera consacrée à l'étude délicate du *déterminisme de la résistance ;* deux théories sont avancées : *celle de la préadaptation* (théorie génétique) et celle *de la postadaptation.*

Ce plan permet d'envisager le phénomène de résistance de façon synthétique et d'éviter les répétitions que l'on risquerait en étudiant la résistance espèce par espèce ou insecticide par insecticide, mais en revanche des renvois et des rappels seront nécessaires. En particulier, génétique et physiologie de la résistance sont deux domaines très imbriqués, tout progrès dans un des domaines ayant des répercussions dans l'autre.

III. — PROBLEMES DE TERMINOLOGIE

A. — Définition de l'O.M.S.

Il semble en effet utile de soulever cette question avant d'aller plus loin. L'O.M.S. définit la résistance aux insecticides comme étant : « L'apparition, dans une souche d'insectes, de la faculté de tolérer des doses de substances toxiques qui exerceraient un effet létal sur la majorité des individus composant une population normale de la même espèce ; l'expression résistance due au changement de comportement désigne l'apparition d'une aptitude de l'insecte à éviter une dose qui serait létale pour lui. » Il faut donc avec l'O.M.S. noter que le terme

de résistance désigne l'acquisition au contact de l'insecticide d'une aptitude nouvelle soit morphologique, soit physiologique, soit comportementale par une fraction de la population. Il faudra donc éviter de parler de résistance pour une espèce naturellement (sans contact avec l'insecticide) et dans son ensemble insensible à l'insecticide.

B. — La notion de tolérance

Dans le cadre de la résistance physiologique, il y a eu des auteurs qui opposaient résistance vraie spécifique de l'insecticide à ce qu'ils appelaient un phénomène de tolérance. Hoskins et Gordon (1956) [88] ont, les premiers, employé le terme de tolérance de vigueur pour certaines souches qui semblaient devoir leur résistance à un mécanisme non spécifique, un peu similaire à ce que l'on observe chez les insectes soumis à des conditions de milieu extrêmes : accroissement du poids, amélioration du métabolisme ; donc, l'insecticide agirait au même titre qu'un milieu extrême en exerçant une pression de sélection à laquelle l'insecte répondrait de façon non spécifique. Fondamentalement, pour ces deux ateurs, le terme de tolérance de vigueur recouvrait un mécanisme génétique. Depuis, le terme de tolérance de vigueur, ou tolérance tout court, a été repris par certains pour désigner des phénomènes de nature postadaptatifs (conception lamarckienne), par opposition à la résistance vraie de nature génétique ; d'autres encore parlent de tolérance pour désigner des niveaux de résistance faibles sans se prononcer sur la nature de cette tolérance. Il y a donc autour du terme de tolérance une grande confusion. Aussi lorsque nous l'utilisons pour éviter de trop fastidieuses répétitions, faut-il le prendre dans son sens littéral : faculté que l'insecte possède de supporter des doses qui sont létales pour la majorité des individus de l'espèce.

CHAPITRE I

PRINCIPAUX INSECTICIDES ET LEUR MODE D'ACTION

Nous nous limitons bien entendu aux insecticides pour lesquels des phénomènes de résistance ont été constatés.

I. — ORIGINE ET STRUCTURE CHIMIQUE

A. — Les insecticides végétaux

1) Les pyréthrines

Il s'agit d'extraits de plantes du genre *chrysantemum* (composées). Les pyréthrines naturelles sont les esters de deux alcools : pyréthrolone (1) et cinérolone (2), et de deux acides : acide chrysanthémique (3) et acide pyréthrique (4), soit au total quatre possibilités :

— Pyrethrin I : (1) + (3)
— Pyrethrin II : (1) + (4)
— Cinerin I : (2) + (3)
— Cinerin II : (2) + (4)

Actuellement, des dérivés de synthèse, tels l'allethrin, sont très répandus et d'un usage plus pratique en expérimentation. Les pyréthrines ont pour avantage leur très faible toxicité à l'égard des Mammifères et une action quasi instantanée à l'égard des insectes : le « knock down » est immédiat, mais en revanche les insectes se rétablissent fréquemment après ce « knock down ».

2) La nicotine

Dès le XVIII[e] siècle, les propriétés insecticides des infusions de feuille de tabac sont connues. Actuellement, la nicotine est toujours obtenue à partir de la feuille de tabac par entraînement à la vapeur ou par extraction avec un solvant organique. La nicotine est le 1-3 (1-méthyl-2-pyrrolidyl) pyridine ; d'importance surtout agricole, son intérêt réside pour nous dans son mode d'action.

B. — Les insecticides minéraux

1) Les arsenicaux

Divers sels de l'arsenic furent utilisés : aussi bien les arsénites (trivalents) dérivés de l'acide arsénieux que les arséniates (pentavalents) dérivés de l'acide arsénique. Ces composés furent utilisés dès 1895 contre les tiques des bovins (*Boophilus*) sous forme de bains en Australie, Afrique du Sud et Amérique du Sud.

2) Le fluorure de sodium, l'acide borique

Nous ne citons ces deux blatticides (appâts empoisonnés) que parce qu'ils ont été employés dans des expérimentations concernant la résistance de comportement.

C. — Les insecticides organiques

1) Dérivés chlorés des hydrocarbures cycliques

a) Le DDT et ses analogues structuraux :

— *Le DDT tout d'abord :*

Bien que synthétisé dès 1874, les propriétés insecticides de la molécule ne furent découvertes qu'en 1939. Le DDT est le 2,2-bis-(p-chlorophényl)-1, 1, 1-trichloroéthane).

Ce produit, du fait de sa très grande stabilité, possède une rémanence exceptionnelle qui en fait un moyen de lutte très efficace et universellement utilisé. En contrepartie, cette persistance dans le milieu extérieur est la cause de l'intoxication de quelques espèces animales du fait de la concentration du DDT le long de certaines chaînes alimentaires.

— *Les analogues du DDT :*

— Le métoxychlor 2,2-bis-(p-méthoxyphényl)-1, 1, 1-trichloroéthane.

— Le DDD ou TDE 2,2-bis-(p-chlorophényl)-1, 1-dichloroéthane.

— Le Prolan 1,1-bis-(p-chlorophényl)-2-nitropropane.

— Le Bulan 1,1-bis-(p-chlorophényl)-2-nitrobutane.

— Le Dilan : mélange technique de Prolan et Bulan.

Tous ces composés se révèlent de façon générale moins toxiques à l'égard des Vertébrés mais en revanche moins rémanents.

b) Dérivé de l'hexane : l'hexachlorocyclohexane :

Découvert en 1942 à la fois en France et en Angleterre, ce composé, de formule globale $C_6H_6Cl_6$ présente 5 isomères (alpha, bêta, gamma, delta, epsilon); seul l'isomère γ se montre très insecticide. Ce produit a été désigné de diverses façons : HCH en France et en Allemagne, BHC dans les pays anglo-saxons, ces sigles désignant le mélange technique qui, en plus de l'isomère gamma, contient des traces des autres isomères et des impuretés, le terme de lindane ou de gammexane étant réservé à l'isomère γ purifié.

c) Les dérivés de l'hexachlorocyclopentadiène : les cyclodiènes :

Bien qu'appelés diènes, certains de ces composés ne possèdent pas toujours deux doubles liaisons ; ils ont en fait pour caractéristique commune un pont méthyle à l'intérieur d'un noyau benzénique. La toxicité est indissociable de la substitution de deux atomes de chlore sur ce pont méthyle.

Certains cyclodiènes ne diffèrent que par leur structure spatiale : aldrin et isodrin, dieldrin et endrin.

— Aldrin, isodrin : 1, 2, 3, 4, 10-10 hexachloro-1, 4, 4a, 5, 8, 8a hexahydro-1, 4, 5, 8, di endométhanonaphtalène.

— Dieldrin, endrin : 1, 2, 3, 4, 10-10 hexachloro-6, 7, epoxy-1, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a octahydro-1, 4, 5, 8 di endométhanonaphtalène (dérivés époxydés de l'aldrin et de l'isodrin).

— Heptachlore : 1, 4, 5, 6, 7, 8, 8a heptachloro-3a, 4, 7, 7a tétrahydro-4, 7 endométhano indène.

— Chlordane : 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 8a octachloro-3a, 4, 7, 7a tétrahydro-4, 7 endométhano indane.

Ces composés présentent une toxicité élevée, une forte rémanence et seul le dieldrin est employé à grande échelle dans les campagnes d'éradication en remplacement du DDT.

2) Les esters phosphoriques insecticides (ou organophosphorés)

Leur études commença lors de la dernière guerre : certains organophosphorés étant des gaz d'une très grande toxicité à l'égard du système nerveux, des recherches furent entreprises sur les organophosphorés en tant que gaz de combat (ils ne furent jamais utilisés); c'est incidemment que leurs propriétés insecticides furent découvertes. Actuellement, les organophosphorés forment une classe très vaste de composés dont les principaux sont :

— *Parathion :* thiophosphate de diéthyle et paranitrophényle. Le parathion synthétisé dès 1944 reste avec le méthylparathion un des composés les plus employés.

— *Méthylparathion :* thiophosphate de diméthyle et paranitrophényle.

— *Diazinon :* thiophosphate de diéthyle et de (2 isopropyle 4 méthyle) pyrimidyle.

— *Dichlorvos :* diméthylphosphate de 2,2 dichlorovinyle.

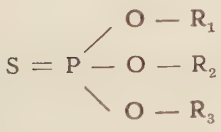
— *Malathion :* thiophosphate de diméthyle et de thiolo-diéthylsuccinate.

— *Fenthion :* thiophosphate de diméthyle et de méthyl-3 parathiolométhyl-phényle.

— *Ronnel :* thiophosphate de diméthyle et de 2, 4, 5 trichlorophényle.

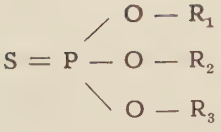
— *Tepp :* tétraéthylpyrophosphate.

Il semble bien que soit requis, pour présenter une activité insecticide, l'un des groupements suivants :



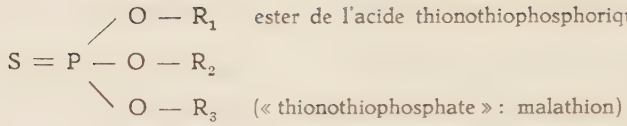
ester de l'acide orthophosphorique

(« phosphate » : dichlorvos)



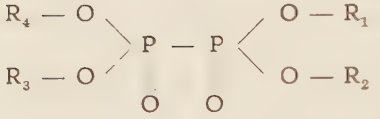
ester de l'acide thionophosphorique

(« thionophosphate » : parathion, méthylparathion, diazinon)



ester de l'acide thionothiophosphorique

(« thionothiophosphate » : malathion)



ester de l'acide pyrophosphorique

(« pyrophosphate » : Tepp)

Les composés diméthylés et diéthylés étant les plus actifs : R_1, R_2 = CH_3 ou C_2H_5.

3) Les carbamates

Ces composés sont des dérivés de l'acide carbamique : OH — C (O) — NH_2. Furent d'abord découverts, en 1947, en Suisse, les composés diméthylés : $R — O — C(O) — N < \begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}$

— *Isolan :* N,N'-diméthylcarbamate de (isopropoxy, 3-méthyl 5 pyrazolyle).

— *Pyrolan :* N,N'-diméthylcarbamate de (3-méthyl phényl-pyrazolyl).

Mais ce n'est qu'avec la découverte des composés monométhylés que les carbamates devinrent utililsables sur le terrain : R — O — C (O) — NH — CH_3 :

— *Carbaryl* (Sevin) : N-méthylcarbamate de 1-naphtyle.

— *Baygon :* N-méthylcarbamate de (2 isopropoxy-phényle).

— *Zectran :* N-méthylcarbamate de (4-diméthylamino 3.5 xylyl).

Les carbamates ont pour intérêt majeur leur sélectivité : les insectes suivant l'espèce considérée présentent des variations de sensibilité élevées en fonction du carbamate utilisé. Ces composés permettent donc d'atteindre électivement certaines espèces.

4) Composés divers

a) DNOC : le 2 méthyl 4,6-dinitrophénol :

Ce composé fut surtout utilisé comme ovicide en 1930-1940.

b) Phénylthiourée-naphtalènes :

Nous ne citons ces composés que parce qu'ils présentent une activité insecticide qui a été utilisée lors d'expérimentations concernant la résistance de la drosophile.

II. — VOIES D'ADMINISTRATION DES INSECTICIDES

A. — Par voie buccale

Il s'agit de tous les appâts empoisonnés fréquemment à base d'organophosphorés et utilisés surtout contre les mouches et les blattes.

B. — Par contact cuticulaire

Ce contact cuticulaire est réalisé lors d'emploi de poudres insecticides à effet rémanent, lors d'addition de l'insecticide en solution dans l'eau d'élevage des larves aquatiques.

C. — Par voie aérienne

C'est le cas des gaz fumigants et des pulvérisations surtout employées à l'intérieur des habitations.

D. — Par voie parentérale

Ce mode d'administration par injection répond à certains besoins particuliers d'expérimentation.

III. — MODE D'ACTION DES INSECTICIDES

Plusieurs classifications des insecticides basées sur le mode d'action de l'insecticide ont été proposées à ce jour, notamment Brown (1963) [26] classe les insecticides en poisons nerveux (narcotiques, axoniques, ganglionnaires) et en poisons tissulaires (nécrosants, musculaires, inhibiteurs de l'oxydation cellulaire); nous le suivrons en

ce qui concerne les poisons nerveux, mais pour les poisons tissulaires, il s'avère que leur mode d'action est commun et lié à une inhibition du métabolisme respiratoire ou énergétique de la cellule.

A. — Les insecticides « tissulaires »

Font partie de ce groupe DNOC (dinitro orthocrésol), fluorure de sodium et arsenicaux.

Globalement, l'on peut dire que l'inhibition du métabolisme tissulaire va se traduire chez l'insecte par des phénomènes paralytiques dus non à un arrêt de la conduction nerveuse, mais à un blocage des contractions musculaires par absence de synthèse d'ATP ou non-utilisation de cet ATP.

1) Les arsenicaux

L'insecticide a un effet nécrosant sur la muqueuse intestinale [26], mais cela exige de fortes concentrations de toxique. Il agit aussi autrement car le traitement par bain indique une absorption transtégumentaire du toxique. De façon générale, trois mécanismes sont invoqués [228] :

1° La précipitation des grosses molécules protéiques.

2° La combinaison avec les fonctions thiol de divers enzymes, plus particulièrement l'oxydase pyruvique (d'où le rôle protecteur du glutathion et du BAL).

3° L'inhibition de la synthèse de l'ATP [140], l'arsenic se substituant au phosphore dans la phosphorylation de l'ADP en ATP : BH substrat oxydable, B substrat oxydé et BP substrat phosphorylé. La réaction normale est :

$$BH + NADP + \text{Pinorganique} \longrightarrow BP + NADPH_2$$
$$BP + ADP \longrightarrow B + ATP$$

Elle est remplacée par :

$$BH + NADP + A_s(OH)_3 \longrightarrow B\,A_s(OH)_2 + NADPH_2$$
$$B\,A_s(OH)_2 + H_2O \longrightarrow BH + A_s(OH)_3$$

Il n'y a donc pas formation d'ATP.

Il faut remarquer que les deux premiers mécanismes sont le fait des ions arsénites seuls qui représentent le toxique actuel : lors d'emploi d'arséniates, leur action suppose leur activation en arsénites par l'organisme intoxiqué.

Bien que les mécanismes ci-dessus aient été établis pour les Mammifères, des travaux fragmentaires sur les insectes prouvent que les réactions 2° et 3° sont responsables de l'intoxication.

2) Le fluorure de sodium

Ce composé minéral forme un complexe stable avec de nombreux enzymes porteurs d'un ion métallique : Fe, Ca ou Mg, le fluorure de sodium atteint donc gravement le métabolisme oxydatif cellulaire par inhibition de multiples activités enzymatiques [140], succinodéshydrogénase, cytochrome oxydase, catalase, peroxydase, phosphorylase.

3) Le DNOC

Chez la mouche domestique, le DNOC empêche à 50 % la phosphorylation oxydative de l'ADP en ATP [181] et O'Brien (1967) [140] admet que cette inhibition serait comparable à celle envisagée pour les arséniates.

B. — Les insecticides poisons du système nerveux

1) Rappel de neurophysiologie

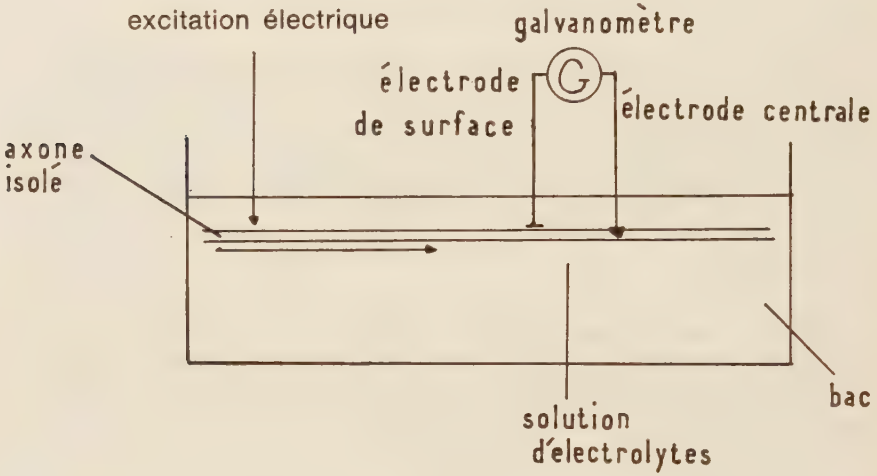
Ce rappel concerne la conduction nerveuse : il y a lieu de distinguer d'emblée la conduction synaptique qui est d'ordre chimique de la conduction axonique qui est un phénomène électrique.

a) La conduction synaptique :

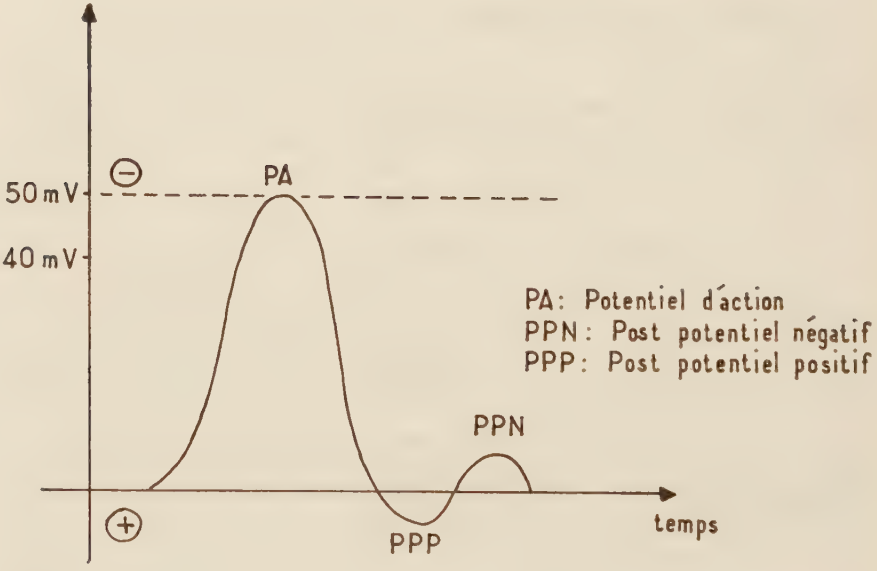
Chez les Mammifères, deux médiateurs sont en cause au niveau du système nerveux périphérique : l'adrénaline pour les fibres adrénergiques (SN sympathique post-ganglionnaire) et l'acétylcholine pour les fibres cholinergiques (SN sympathique ganglionnaire, SN parasympathique et jonction neuromusculaire); en ce qui concerne le SN central, les phénomènes sont plus complexes et d'autres médiateurs s'ajoutent aux deux cités. Chez l'insecte, de nombreuses synapses du SN central semblent de type cholinergique, par contre la jonction neuromusculaire n'est pas cholinergique.

TABLEAU I

A) Schéma d'un montage destiné à mesurer les variations de potentiel entre la surface et la profondeur de l'axone



B) Variations du potentiel correspondant au passage de l'influx nerveux



b) La conduction axonique :

Il semble admis qu'il s'agisse d'un phénomène électrique de dépolarisation de la membrane axonique, cette dépolarisation étant elle-même le fait d'une modification des échanges ioniques au niveau de la membrane axonique. Sur un axone isolé, tout passage d'influx ou toute excitation artificielle va se traduire par des variations de potentiel se propageant le long de la membrane axonique ; variations mesurables par des microélectrodes et un galvanomètre : d'abord un potentiel d'action P.A. (négatif), puis un post potentiel positif et un post potentiel négatif (voir *Tableau I*).

2) Classification

La classification des insecticides d'après leur mode d'action découle de ce rappel : il faudra distinguer les poisons axoniques (DDT, pyréthrines), les poisons synaptiques ou ganglionnaires que l'on peut encore subdiviser en non-anticholinestérasique (on groupe sous cette rubrique tous ceux dont le mode d'action est mal connu : HCH, cyclodiènes et nicotine) et en anticholinestérasiques (organophosphorés et carbamates).

3) Symptômes de l'intoxication

Tous ces poisons, en effet, agissent suivant un même schéma : ils réalisent d'abord une multiplication des influx nerveux afférents au muscle, puis ils bloquent toute conduction nerveuse ; ce qui explique le manque de spécificité des symptômes observés : dans un premier temps, tremblements, convulsions, contractures (on note parallèlement un accroissement de la consommation d'oxygène lié à cette plus grande activité musculaire), puis dans un deuxième temps, les symptômes terminaux de paralysie précédant de peu la mort. Suivant l'insecticide en cause, la durée des symptômes sera variable : très brève au point que la première phase sera escamotée (pyréthrines, lindane), longue dans le cas des insecticides potentiels (thionophosphates).

4) Les poisons axoniques

a) Le DDT et ses analogues :

— On peut considérer que le DDT agit au niveau du système nerveux :

1° Du fait de la symptomatologie de l'intoxication.

2° Du fait que, chez le rat, on a établi une corrélation positive entre la gravité des symptômes observés et les taux de DDT retrouvés au niveau du système nerveux [41].

3° Du fait que l'administration d'un narcotique à l'insecte prévient les effets d'une intoxication ultérieure au DDT : l'intoxication peut être prévenue chez *Muca domestica* et *Periplaneta americana* avec du cyclopropane [237] et chez *Anopheles quadrimaculatus* avec de l'éther [94].

— Influence du DDT sur la conduction axonique. Yeager et Munson (1945) [244], en travaillant sur des portions de nerf isolé de blatte américaine, écrevisse, crabe et homard, prouvent qu'une seule excitation qui se traduit sur un nerf non traité par un potentiel d'action unique se transforme en un train de potentiels d'action sur le nerf intoxiqué. Il y a donc eu un effet multiplicateur de caractère strictement axonique, puisque l'on a pris une portion de nerf isolée.

Des techniques plus fines ont permis d'étudier les perturbations de la conduction d'un axone isolé. Yamasaki et Narahashi (1957) [240], sur des fibres isolées de nerf de blatte américaine, montrent que l'application de faibles doses de DDT accroissent le post potentiel négatif, ce post potentiel étant lié à la sortie des ions K^+ de l'axone, les auteurs ont donc ajouté au milieu des ions K^+, ce qui a eu pour effet de ramener à la normale ce post potentiel ; ils ont donc émis l'hypothèse que le DDT agissait en favorisant la sortie des ions K^+. Cette hypothèse fut confirmée par d'autres travaux [122] basés sur l'utilisation des isotopes radioactifs de divers cations.

— Un autre problème se pose dans l'intoxication par le DDT : la relative insensibilité des nerfs moteurs. Alors que des concentrations de l'ordre de 0 01 ppm affectent les fibres sensitives à l'exclusion du ganglion et du nerf moteur, des concentrations de l'ordre de 1 000 ppm sont nécessaires pour atteindre le nerf moteur [176, 229], concentrations jamais réalisées lors de l'intoxication « normale ».

Eaton et Sternburg (1967) [48] apportent des informations complémentaires grâce à l'emploi du ^{14}C DDT sur le système nerveux de la blatte américaine :

1° Il n'y a pas de relation entre la quantité de DDT présente au niveau du ganglion nerveux et l'importance des trains de potentiels d'action efférents, autrement dit entre activité nerveuse et concentration en DDT dans le ganglion : ceci semble indiquer que le DDT n'agit pas au niveau du ganglion.

2° Le DDT se montre relativement plus toxique en application externe qu'en injection, bien que par injection la concentration en DDT obtenue dans le ganglion soit plus élevée.

3° Le DDT *in vivo* est le seul insecticide à avoir un gradient de température négatif, c'est-à-dire qu'il se montre d'autant plus toxique que la température est plus basse ; au contraire, *in vitro,* le DDT a un gradient de température positif : pour une dose donnée de DDT, le nerf isolé, qu'il soit moteur ou sensitif, va présenter un accroissement d'activité parallèlement à l'augmentation de la température.

On peut donc conclure des travaux de Eaton et Sternburg [47] et de leurs prédécesseurs que le DDT agit initialement sur le système nerveux sensitif à l'exclusion du ganglion et du système nerveux moteur. Mais alors, avec Eaton et Sternburg, il faut supposer que des trains de potentiels d'action répétés affèrent au ganglion, déclenchant l'accumulation du médiateur chimique dans l'espace synaptique, ce qui va déterminer d'abord des trains de potentiels d'action dans le système nerveux moteur (convulsions, tremblements), puis le blocage de la conduction (paralysie).

Cette théorie tient compte de l'insensibilité du système nerveux ganglionnaire et moteur à l'action directe du DDT à faible dose de la plus grande toxicité par application topique du DDT et elle explique la contradiction apparente gradient négatif *in vivo* - gradient positif *in vitro :* le médiateur chimique synaptique est le responsable direct des effets toxiques et sa dégradation sera d'autant plus lente que la température est plus basse (comme tout phénomène enzymatique).

L'objection principale à cette théorie est que si l'on considère que le médiateur de la conduction synaptique est l'acétylcholine chez l'insecte, on devrait lors d'intoxication au DDT trouver une accumulation d'acétylcholine. Cette accumulation existe bien, mais elle est faible (× par 2 ou 3) et tardive (lorsque la prostration est installée) [40]. De plus, cet accroissement d'acétylcholine semble d'un caractère peu spécifique : aldrin, lindane, pyréthrines ont le même effet. Ceci n'enlève pas par ailleurs toute valeur à l'hypothèse d'autres médiateurs de la conduction synaptique existant chez l'insecte [57].

— La théorie toxique du DDT. — On peut ranger sous ce vocable les divers travaux qui tendent à prouver que le DDT agit par l'intermédiaire de la libération d'une toxine. Sternburg (1963) [200] a revu la question dans son ensemble et l'on peut le résumer comme suit : toute agression, qu'elle soit physique ou chimique, provoque la libération dans l'hémolymphe de diverses substances :

1° Le « stress » mécanique ou chimique (DDT par exemple) provoque la libération d'une substance neuroactive.

2° Le « stress » mécanique seul entraîne la libération d'une substance qui accélère le cœur.

3° Le « stress » électrique va libérer de la *corpora cardiata* une autre substance neuroactive.

Le caractère peu spécifique du phénomène (n'importe quelle agression produit la libération d'une neurohormone), l'apparition tardive de cette neurohormone et le fait qu'il n'y a pas concordance des symptômes de l'intoxication au DDT et des symptômes dues à la neurohormone seule (absence dans le second cas de toute phase d'excitation) prouvent bien que la libération d'une neurotoxine n'est qu'un phénomène secondaire, tout au plus responsable des symptômes de prostration et paralysie précédant la mort.

En conclusion, on peut dire que trois problèmes restent posés :

1° Le mode d'action du DDT sur le plan moléculaire.

2° La transmission synaptique si l'on admet l'action initiale du DDT sur le SN sensitif.

3° Elucider l'effet multiplicateur du DDT sur la conduction nerveuse, car les modifications du potentiel d'action sur l'axone isolé facilitent seulement la conduction : il n'y a pas d'effet multiplicateur sur l'axone isolé.

b) Les pyréthrines :

Le mode d'action est assez similaire à celui du DDT. *In vitro* sur le nerf isolé d'écrevisse [229] ou de blatte américaine [113], les pyréthrines déclenchent d'abord l'apparition de trains de potentiel d'action, puis le blocage de toute transmission axonique. Narahashi (1962) [138], travaillant sur les axones géants de la chaîne ganglionnaire ventrale de la blatte américaine, observe à faible concentration un accroissement du post potentiel d'action négatif ; à dose plus forte, il observe après un temps de latence une diminution progressive de l'amplitude du potentiel d'action jusqu'à sa disparition ; toutefois, à l'inverse du DDT, l'addition d'ions potassium ne modifie en rien l'effet des pyréthrines pas plus que l'addition d'ions sodium.

De même que pour le DDT, les pyréthrines en application topique semblent agir sur les terminaisons nerveuses [153]; en outre, les pyréthrines provoquent la libération d'une neurohormone [239] vraisemblablement responsables des symptômes terminaux.

Donc, malgré des informations fragmentaires, on peut conclure que DDT et pyréthrines ont des modes d'action voisins.

5) Les poisons ganglionnaires

a) Non-anticholinestérasiques :

- *Hexachlorocyclohexane et cyclodiènes :*

Le mode d'action de ces composés est très mal connu : la seule certitude que l'on a est leur mode d'action ganglionnaire : chlordane et lindane n'agissent que tout autant que l'arc réflexe est intact [13]; les symptômes de tremblements des membres ne se manifestent pas si l'arc réflexe est sectionné. Gianotti et coll. (1956) [69], en travaillant sur la blatte américaine avec l'aldrin et le dieldrin, montrent par diverses sections nerveuses que les tremblements observés ont pour origine le SN central. L'application de lindane à un nerf sensitif isolé ne modifie pas *in vitro* sa conduction [9]. Yamasaki (1958) [241] apporte la preuve définitive du caractère ganglionnaire de l'intoxication sur un ganglion isolé et intoxiqué, l'arrivée à ce ganglion d'un seul potentiel d'action par un nerf périphérique provoque des décharges prolongées de potentiel d'action au niveau des fibres géantes postsynaptiques de la chaîne ventrale de la blatte.

- *La nicotine :*

Son mode d'action a été bien élucidé chez les Vertébrés : la nicotine est un acétylcholinomimétique : il réalise une inhibition par compétition en remplaçant l'acétylcholine dans sa combinaison avec le récepteur postsynaptique du fait d'une analogie de structure électronique ; ceci explique son action prédominante sur la jonction neuromusculaire.

Or chez l'insecte, il est établi que la jonction neuromusculaire n'est pas de nature cholinergique [140] et, toujours chez l'insecte, que la nicotine est douée d'un effet axonique : en effet, à la perfusion par la nicotine d'un nerf isolé de blatte américaine [175] ou d'écrevisse [229], on observe un effet multiplicateur comme pour le DDT ; mais le phénomène est aisément réversible et n'entraîne qu'exceptionnellement le blocage de la conduction. On peut donc, avec Brown (1963) [26], considérer cet effet comme secondaire.

Par ailleurs, d'autres expériences de sections nerveuses sur la blatte américaine établissent le caractère ganglionnaire de l'action de la nicotine.

Deux hypothèses sont en présence en ce qui concerne l'action de la nicotine au niveau du ganglion : Yamamoto (1965) [238] considère que le mode d'action de la nicotine est le même chez les insectes et les Mammifères : la nicotine intervenant comme acétylcholinomimétique au niveau du ganglion, tandis que Flattum et Stern-

burg (1970, *a* et *b*) [56, 57] ayant isolé d'un ganglion ventral de blatte américaine intoxiquée à la nicotine deux substances neuroactives, l'une dépressive, l'autre excitatrice, avancent que ces substances pourraient être induites par la présence de la nicotine et responsable des troubles observés.

b) Anticholinestérasiques :

- *Les organophosphorés* (OP) :

— Activité anticholinestérasiques des OP :

Une première constatation est que si tous les organophosphorés (OP) sont des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChE) *in vitro*, les phosphates (du type dichlorvos, voir p.) se révèlent beaucoup plus actifs que les thionophosphates (du type parathion) et les thionothiophosphates (du type malathion) : dans le premier cas, des concentrations de 10^{-6}, 10^{-7} M suffisent ; dans le second, des concentrations de 10^{-3}, 10^{-4} M sont nécessaires. Le phénomène est dû à ce que la liaison P = S est moins électrophile que P = O et se trouve donc moins apte à réagir avec l'acétylcholinestérase (AChE) ; comme nous le verrons par la suite, c'est l'organisme de l'insecte qui va transformer le toxique potentiel en toxique actuel et donc le thionophosphate en phosphate, le thionothiophosphate en thiophosphate.

Une fois cette activité anticholinestérasique démontrée *in vitro*, il reste à déterminer si elle est responsable de l'intoxication. On peut, avec O'Brien [140], avancer plusieurs arguments :

1° Les OP donnent chez les Mammifères des symptômes de stimulation du SN parasympathique, d'atteinte de la jonction neuromusculaire, or, dans les deux cas, la transmission de l'influx est de type cholinergique.

2° Les OP se révèlent de très actifs inhibiteurs de l'AChE, alors qu'ils sont inactifs sur la plupart des autres systèmes enzymatiques cellulaires.

3° Sans qu'il y ait à proprement parler de corrélation entre activité anticholinestérasique et toxicité, de façon générale les bons inhibiteurs se révèlent très toxiques et les mauvais inhibiteurs peu ou pas toxiques.

Si l'on se limite aux insectes, les OP sont à même d'inhiber en plus de l'AChE d'autres estérases, en particulier les aliestérases, mais Stegwee (1960) [198] montre que le TOCP inhibiteur spécifique des aliestérases ne cause aucun trouble décelable chez la mouche et conclut au caractère très accessoire de cette inhibition. Par contre, Mengle et Casida (1958) [126] mesurent sur *Musca domestica* l'AChE res-

tante au fur et à mesure que l'intoxication progresse : ils montrent que l'AChE libre décroît pendant la première heure d'intoxication surtout, puis soit revient à la normale progressivement chez les mouches rescapées, soit reste à un niveau bas chez les mouches mortes.

On peut donc admettre que les OP réalisent une inhibition de l'AChE qui va entraîner l'accumulation d'acétylcholine au niveau synaptique, d'où accroissement suivi de blocage de la conduction.

- *Les carbamates :*

— Activité anticholinestérasique des carbamates :

Comme pour les OP, de nombreuses expériences le prouvent, les carbamates sont de bons inhibiteurs de l'AChE *in vitro*.

On ne peut par contre, comme pour les OP, avancer des preuves aussi probantes de cette activité *in vivo :* bien sûr les symptômes de l'intoxication chez les Mammifères correspondent bien à une inhibition de l'AChE, mais alors que pour les OP une relation existe entre toxicité et activité inhibitrice, pour les carbamates les résultats sont défavorables : pas de corrélation chez l'anguille électrique [35] et la mouche [108]; la seule corrélation démontrée concernant les thrips [108].

L'absence de corrélation peut s'explique par deux mécanismes : *in vivo* selon l'insecte considéré et le carbamate considéré, la métabolisation du toxique avant atteinte du système nerveux se fera plus ou moins vite : certaines molécules très actives *in vitro* seront métabolisées rapidement par l'insecte et donc d'une efficacité faible *in vivo ;* au contraire, des molécules peu inhibitrices mais moins sujettes à dégradation se révèleront de bons insecticides.

Il faut tenir aussi compte du fait qu'une barrière protège le système nerveux central de l'insecte contre la pénétration des ions [141]; une membrane anhyste ne laisse passer en principe que la fraction non ionisée du carbamate. Le degré d'ionisation (pKa) va donc aussi intervenir sur l'efficacité *in vivo.*

Donc, malgré cette absence de corrélation, il y a lieu de considérer les carbamates comme des inhibiteurs de l'AChE.

CHAPITRE II

METHODES DE MESURE DE LA RESISTANCE ET ESPECES RESISTANTES AUX INSECTICIDES

I. — METHODES DE MESURE DE LA RESISTANCE

Ces méthodes ont été codifiées par l'O.M.S. [151]. Nous en donnerons un bref aperçu. Il y a lieu de noter qu'elles sont destinées à apprécier les variations de sensibilité sur le terrain d'une population d'insectes et s'appliquent à la détection de la résistance. Pour les nécessités de l'exploration de la résistance physiologique, d'autres méthodes ont été mises en œuvre et nous les décrirons en même temps que les expérimentations.

PRINCIPE DE MESURE DE LA SENSIBILITE

L'exposition d'insectes à une concentration d'insecticide donnée pendant un temps donné provoque un pourcentage de mortalité qui caractérise le degré de sensibilité de la souche. Nous allons envisager les divers paramètres successivement.

A. — La technique d'exposition à l'insecticide

Pour les larves aquatiques (larves de moustiques, cératopogonidés et simulies), l'on ajoute au milieu d'élevage des concentrations connues d'insecticide en solution éthanolique.

Pour les moustiques adultes, la technique consiste à tapisser les parois intérieures de tubes en plastique à l'aide de papiers impré-

gnés d'insecticide en solution dans une huile minérale, à placer les insectes dans les tubes et à relever les mortalités (en général après vingt-quatre heures) en fonction de la concentration de la solution imprégnant le papier ; cette technique est aussi employée pour les Reduviidés, les punaises de lit, les puces, les simulies, les phlébotomes et les cératopogonidés.

Deux variantes de cette technique existent et concernent les poux du corps et les blattes. Les poux du corps sont maintenus par un couvercle sur un carré de tissu dans les mailles duquel on fait pénétrer une quantité connue d'une poudre insecticide. Pour les blattes : on répartit uniformément un film d'insecticide sur la paroi interne d'un bocal en verre en mettant la substance en solution acétonique dans le bocal et en remuant celui-ci jusqu'à évaporation totale de l'acétone ; après avoir placé les blattes dans les bocaux, on note les mortalités obtenues pour des durées d'exposition croissante.

Une deuxième technique concerne mouches, glossines, stomoxes, calliphorines et tiques, et consiste en l'application à l'aide d'un applicateur capillaire de microgouttes d'insecticide en solution acétonique sur la cuticule dorsale de l'insecte. Signalons que, pour les tiques, Morel préconise une méthode plus simple par immersion.

B. — La durée d'exposition à l'insecticide

Elle est extrêmement variable : de 30 minutes à 5 jours suivant l'insecticide et la sensibilité de l'insecte ; la lecture de la mortalité est immédiate pour des expositions supérieures ou égales à 24 heures et se fait 24 heures après les expositions brèves.

C. — Les concentrations

Elles varient en fonction de l'insecte, mais il faut de façon générale utiliser quatre concentrations dont la plus faible cause au moins 20 % de mortalité (pour éviter toute erreur, car la mortalité des témoins est souvent élevée) et au plus de 50 %, tandis que la plus forte doit donner 100 % de mortalité (ceci étant nécessaire pour le bon étalement des concentrations).

D. — Critères de la mort

Il est parfois difficile de juger de l'état de mort des arthropodes, c'est pour cela que l'on a recherché différents critères permettant

	LARVES		ADULTES					
	Cératopogonidés Moustiques	Simulie	Moustiques Simulies Phlébotomes Cératopogonidés	Puces	Punaises de lit	Reduviidés	Poux	Mouches Glossines Stomoxes Calliphoriés Tiques
Durée d'exposition	24 h	30 mn	1 h	1 h ou 2 h	5 j DDT 2 j DId 1 j OP	2 j DId 1 j OP	24 h	24 h
Lecture	Immédiate	24 h après	24 h après	24 h après	Immédiate	Immédiate	Immédiate	Immédiate

DId = dieldrin

OP = organophosphoré

de déterminer si l'animal est vivant ou mort. Suivant l'espèce, on se réfère à l'absence de réaction à la piqûre, à l'incoordination motrice, à l'absence de mouvements.

E. — Evaluation du degré de sensibilité

Les quatre pourcentages de mortalité obtenus en fonction de quatre concentrations d'insecticide vont permettre d'établir les lignes de régression dose/mortalité et d'en tirer par simple lecture graphique deux valeurs caractérisant la sensibilité de la souche : la CL_{50} (concentration létale 50 %), autrement dit la concentration causant 50 % de mortalité, on a de même la CL_{95}, lorsqu'il s'agit d'exposition à des papiers imprégnés ou de l'addition d'insecticide au milieu larvaire. On parlera de même de DL_{50} et DL_{95} (dose létale 50 et 95 %) lorsque la dose d'insecticide pour chaque insecte sera connue (application topique). Dans le cas particulier des blattes, la dose est fixe et l'on note la mortalité en fonction du temps. On établit alors une ligne de régression temps/mortalité, ce qui donne le temps létal 50 % et 95 % (TL_{50}, TL_{95}).

D'autres valeurs sont parfois utilisées : KD_{50}, KD_{95} (c'est-à-dire le temps nécessaire pour provoquer le « knock down » de 50 %, 95 % des individus testés) pour les insecticides à action très rapide ; ceci permet en particulier de distinguer résistance au « knock down » et résistance à l'effet létal.

Dans tous les cas, l'évaluation de la résistance se fait en établissant le rapport suivant :

$$R = \frac{CL_{50} \text{ souche X}}{CL_{50} \text{ souche sensible de référence}}$$

(même chose avec DL_{50} et TL_{50}).

II. — ESPECES RESISTANTES AUX INSECTICIDES

Ce sont les espèces pour lesquelles la résistance a été contrôlée par les épreuves de laboratoire que nous venons de voir. En effet, comme nous le montrerons par la suite, l'inefficacité d'un insecticide sur le terrain n'implique pas forcément que l'espèce envisagée soit devenue résistante ; en particulier, l'emploi de concentrations insuffisantes, la dégradation de l'insecticide dans le milieu extérieur ou des variations de sensibilité suivant l'état physiologique de l'insecte peuvent en imposer pour des phénomènes de résistance.

A. — **Les tiques** (famille des Ixodidæ)

Rhipicephalus sanguineus, aux U.S.A., a développé une résistance au chlordane (1956, New Jersey) et au lindane (Panama et Texas, 1958); de plus, cette espèce semble naturellement tolérante au DDT.

Rhipicephalus evertsi. — Cet agent vecteur de la theileriose bovine s'est montré résistant aux cyclodiènes et à l'HCH en Afrique du Sud (1959).

Rhipicephalus appendiculatus. — Se révéla résistant au toxaphène en Afrique du Sud (1965).

Dermacentor variabilis. — Sa résistance fut signalée à l'égard du DDT et du dieldrin (U.S.A., 1959 et 1961).

Amblyomma americanum. — Se montra résistante au dieldrin aux U.S.A. (1965).

Boophilus microplus, Boophilus decoloratus. — Ces deux tiques sont respectivement en Afrique du Sud et Amérique du Sud d'une part, en Australie d'autre part, les vecteurs de la piroplasmose bovine ; elles ont développé des résistances similaires à divers composés : l'emploi de l'arséniate de sodium, dès 1895, a conduit à l'apparition entre 1935 et 1945 d'une tolérance élevée (Argentine, Afrique du Sud et Australie). L'usage du DDT, dès 1946, a donné une résistance décelable (Australie, 1955 ; Afrique du Sud, 1956) qui s'est accrue peu à peu, rendant impossible l'usage de cet insecticide en 1960-1962. L'introduction du lindane, en 1950, fut suivie dès 1952-1953 de l'apparition de phénomènes de résistance dans tous les pays (Afrique du Sud, Argentine, Brésil et Australie) avec même une résistance croisée aux cyclodiènes. L'Australie, en 1956, inaugura la série des organophosphorés avec le diazinon ; la résistance fut pour la première fois signalée dans une ferme où l'on utilisait alors le dioxathion (Ridgelands, 1963), tandis que la résistance au coumaphos et à l'éthion apparaissait dans deux autres domaines (Biarra et Mackay, 1966-1968).

B. — **Les blattes** (famille des Blattidæ)

Blatella germanica. — En Europe, la résistance ne concerne que le DDT (France et Allemagne, 1958), tandis qu'aux U.S.A. l'emploi du chlordane a suscité une résistance de plus en plus étendue : Texas (1951), Sud-Est des U.S.A. (1955) et Nord des U.S.A. (1956); dans tous les cas, cette résistance s'accompagnait de tolérance aux pyré-

thrines. Dès 1956, une résistance au malathion fut signalée et, en 1966, la résistance au diazinon avec résistance croisée au fenthion et à l'OMS 33 (Baygon) est apparue en Louisiane et Texas.

Blatta orientalis. — La Tchécoslovaquie fait état de l'apparition récente d'une résistance au DDT et au dieldrin.

C. — Les poux (famille des Pediculidæ)

Pediculus humanus. — Contre ce vecteur du typhus exanthématique, un premier échec du DDT fut noté à Valladolid (Espagne), en 1948, et l'on peut dire que la résistance s'est généralisée de 1952 à 1960. La résistance au lindane fut signalée en France et au Japon en 1955.

D. — Les punaises de lit (famille des Cimicidæ)

Cimex hemipterus et *Cimex lectularius* présentent les mêmes phénomènes de résistance au DDT, tout d'abord Hawaï (1947), puis actuellement à peu près partout dans le monde ; la résistance aux cyclodiènes est apparue en 1956 au Japon, en 1959 en Guyane française, Israël note une résistance au malathion avec *Cimex lectularius* (1964).

E. — Les puces (famille des Pulicidæ)

Pulex irritans. — La puce de l'Homme a manifesté une résistance au DDT en divers pays d'Amérique du Sud et en Grèce et en Palestine entre 1949 et 1952.

Xenopsylla cheopis. — Cette espèce semble à même de développer une résistance au DDT : Inde (1959-1960), Vietnam du Sud (1969), qui s'accompagne de tolérance à l'égard de l'HCH et du dieldrin.

Ctenocephalides canis. — Cette puce du chien peut acquérir une résistance au DDT (Gabon, 1952) et aux cyclodiènes (U.S.A., 1956).

F. — Les mouches

1) Famille des Drosophilidæ

Drosophila virilis et *Drosophila melanogaster.* — Sans grande importance sur le plan médical, ces deux espèces ont développé une résistance au DDT au Japon, la première en 1952, la seconde en 1955.

2) Famille des Sarcophagidæ

Sarcophaga peregrina. — L'usage de l'HCH contre les mouches a entraîné l'apparition d'une résistance au DDT chez cette espèce (Japon, 1964).

3) Famille des Calliphoridæ

Phænicia sericata. — Cet agent de la myase cutanée du mouton présente une résistance aux cyclodiènes (Australie, 1957 ; Nouvelle-Zélande et Afrique du Sud, 1959), tandis que la même espèce en Irlande (1966) est résistante à tous les organochlorés.

Phænicia cuprina. — Certaines populations ont récemment montré une résistance au diazinon (Australie, 1966 ; U.S.A., 1967) qui peut encore être accrue par sélection en laboratoire.

Chrysomia putoria. — Cette espèce pose un problème dans la République du Congo du fait de sa résistance aux cyclodiènes (1949) et aux organophosphorés (1954).

4) Famille des Anthiomyinæ

Fannia canicularis. — On note une résistance au DDT (Japon, 1962 ; Angleterre, 1967) et au dieldrin (Floride, 1967).

Fannia femoralis. — Est résistante à la fois au DDT et au dieldrin en Floride.

5) Famille des Muscidæ

Musca domestica L. — La résistance chez cette espèce du fait d'une très grande vitesse de reproduction apparaît très vite. La résistance aux organochlorés a maintenant un caractère général, mais l'étude de ce qui s'est passé en Suède et au Danemark donne un aperçu de la rapidité avec laquelle la résistance s'établit : le DDT employé, en 1945, en Suède, donne une résistance appréciable dès 1946, au Danemark de 1945 à 1948, son efficacité décroît si bien que l'on est obligé d'en abandonner l'emploi en 1949, et l'emploi du chlordane ou de l'HCH (1950) suscite une résistance à ces deux composés neuf mois après. En 1952, l'emploi des organochlorés devient impossible. Pour les organophosphorés et les carbamates : le Danemark adopte le parathion en 1953, puis successivement le diazinon (1953) et le 21/99 de Bayer (1955), et dès 1956 la résistance à ces trois

composés est signalée. Parallèlement, la résistance se développe aux U.S.A. (1955, Floride et Californie), en Italie et Suisse (1956), au Japon (1965) et en 1965-1966 le Danemark signalait l'extension du processus aux derniers nés OP : diméthoate, trichlorfon, bromophos-éthyl. Signalons, en outre, que l'emploi des organophosphorés suscite une résistance croisée plus ou moins étendue à l'égard des carbamates.

Musca domestica vicina. — Il y a peut-être lieu de mettre à part les résultats concernant cette variété orientale qui ne semble pas avoir développé une résistance aussi étendue : la résistance DDT a été signalée à Calcutta (1959) et en divers points de l'Inde (1960). Le Japon a noté, en 1963, une résistance au diazinon.

Stomoxys calcitrans. — On a rendu cette espèce responsable de la transmission de la fièvre charbonneuse. Elle est résistante au DDT depuis 1948 en Suède, 1958 en Norvège et actuellement dans toute l'Europe occidentale. Des manifestations de résistance sont apparues à l'égard du dieldrin (Floride, 1965 ; Allemagne, 1966).

Glossina. — Aucune résistance n'a été décelée chez les vecteurs de la trypanosomiase malgré l'usage intensif et prolongé du DDT.

G. — **Les simulies** (famille des Simulidæ)

Diverses espèces ont manifesté une résistance à l'égard des larvicides :

Simulium ornatum. — Des tests ont montré une résistance au DDT associée à une tolérance au diazinon et au fenthion (Japon, 1966).

Simulium aokii. — Une population au Japon (1963) s'est révélée être résistante au DDT avec une résistance faible à l'HCH.

Simulium damnosum. — L'emploi du DDT comme larvicide a suscité une résistance (Niger, 1970).

Simulium venustum. — Après dix ans de traitement au DDT, une forte tolérance est apparue (Québec, 1967).

H. — **Les moustiques** (famille des Culicidæ) + Genre Culex (voir Tableau II)

— *Culex fatigans* (*quinquefasciatus*). — La résistance à tous les organochlorés s'est répandue à la surface du globe entre 1950 et 1960 ; par contre, la résistance aux organophosphorés a été plus discrète

(voir *Tableau II*) : la résistance au malathion a été signalée au Cameroun (1959), à Freetown (Sierra Leone, 1963) et à Okinawa (Japon, 1966).

Culex pipiens. — Cette espèce est résistante au DDT ; apparue en 1947 en Italie, la résistance s'étend aux U.S.A. et au Japon, ainsi qu'à la France, la Turquie et la Corée (1965). En ce qui concerne les cyclodiènes, une résistance se développe également : Italie (1950), Israël (1955), France et Japon (1959), Corée (1965) et Maroc (1966).

Culex tarsalis. — La Floride signale une résistance aux organochlorés en 1951 et au malathion en 1956 ; cette résistance au malathion a depuis totalement régressé.

Culex peus. — Récemment est apparue une résistance au malathion (1969-1970).

Culex gelidus. — Devient résistant au dieldrin en Thaïlande (1965-1967).

Culex restuans. — S'est montré récemment résistant au dieldrin dans l'Etat de New York (U.S.A.).

Culex coronator, Culex salinarius, Culex erythrothorax. — Ces trois espèces ont développé une résistance au DDT respectivement au Panama, au New Jersey (U.S.A.) et en Californie (U.S.A.).

+ Genre Ædes (voir Tableau II)

Ædes ægypti. — La résistance au DDT, si l'on en juge par le nombre impressionnant de rapports, est très fréquente sur le terrain ; par contre, la résistance aux cyclodiènes a été rarement signalée : deux populations réduites aux U.S.A. en 1966, respectivement en Géorgie et Caroline.

Ædes sollicitans, Ædes tæniorynchus, Ædes nigromaculis. — Ces trois espèces sont actuellement résistantes aux organochlorés aux U.S.A. et, dès 1952, des signes de résistance aux organochlorés apparaissaient ; en 1968, *Ædes nigromaculis* était résistant à de nombreux OP dont le Naled.

Ædes dorsalis. — Insensible dès 1951 aux organochlorés en Floride ; la résistance au fenthion et à divers OP vient de s'établir au Nouveau-Mexique (U.S.A., 1968).

Ædes melanimon. — A été signalé comme résistant au parathion (Californie, 1962).

TABLEAU II

Cas de résistance aux inhibiteurs de l'AChE
dans les espèces Culex et *Ædes*
(d'après G.P. Georghiou, 1969, *World Review of Pest Control*, **8**, 86-94)

Espèces	*Larve* (L) *Adulte* (A)	*OP*	*Année et pays d'apparition*
Culex fatigans	L	Malathion	1958 : Cameroun 1963 : Sierra Léone 1968 : Okinawa (Japon)
» »	A	Malathion	1967 : Texas (U.S.A.)
» »	L	Diazinon	1958 : Cameroun 1966 : Mauritanie 1967 : Dahomey
Culex tarsalis	L et A	Malathion	1957 : Californie
Culex tritæniorynchus .	L et A	Malathion	1968 : Okinawa (Japon)
Culex pipiens	L	Malathion	1965 : Corée
Culex pipiens pallens ..	L	Trichlorfon	1966 : Chine
Culex pipiens molestus .	L	Malathion	1967 : Israël
Ædes ægypti	L	Fenthion	1966 : Haute-Volta 1967 : Jamaïque, Républi-Dominicaine, Surinam
Ædes tæniorynchus ..	L	Malathion	1967 : Floride (U.S.A.)
» » ..	A	Malathion	1966 : Floride (U.S.A.)
Ædes sollicitans	A	Malathion	1967 : Texas (U.S.A.)
Ædes melanimon	L	Parathion	1964 : Floride (U.S.A.)
Ædes nigromaculis	L	Malathion	1958 : Floride (U.S.A.)
» »	L	Parathion	1958 : Floride (U.S.A.)
» »	L	Fenthion	1958 : Floride (U.S.A.)
» »	L	« Abate »	1967 : Floride (U.S.A.)
» »	L	« Dursban »	1967 : Floride (U.S.A.)

Ædes cantans, Ædes detritus, Ædes cantator et *Ædes vittatus* — Une résistance simple au DDT est apparue en Allemagne (1958) pour *Ædes cantans*, en France (1959) pour *Ædes detritus*, au New Brunswick (U.S.A., 1960) pour *Ædes cantator* et en Inde occidentale (1964) pour *Ædes vittatus*.

+ Genre Anopheles

Les vecteurs de la malaria semblent avoir une aptitude importante à résister aux cyclodiènes et l'emploi du dieldrin sur le terrain a conduit à des échecs dans les campagnes d'éradication ; plus rares sont les espèces développant une résistance au DDT (voir *Tableau III*). Il y a au total 38 espèces résistantes au dieldrin dont 13 sont en même temps résistantes au DDT et 2 espèces sont uniquement résistantes au DDT. La résistance aux organophosphorés ne s'est jusque-là pas manifestée : on note simplement une tolérance au malathion chez *Anopheles albimanus* (Amérique centrale, 1969).

III. — CONCLUSION

En conclusion de ce chapitre, nous aimerions souligner deux phénomènes qui rendent la lutte sur le terrain difficile : la résistance croisée et la persistance de la résistance.

A. — Résistance croisée

Bien que le sujet soit abordé en détail ultérieurement, il est possible d'en donner une définition : il y a résistance croisée lorsque par l'emploi d'un insecticide contre une espèce donnée, on suscite une résistance non seulement à l'égard de cet insecticide, mais aussi à l'égard d'autres composés avec lesquels l'insecte n'a jamais eu de contact.

B. — Persistance de la résistance

Le sujet a été récemment revu par Keiding (1967) [100]. La mouche domestique a été plus particulièrement étudiée. Au Danemark, l'emploi du DDT arrêté en 1948, Keiding constate dix-neuf ans après que, suivant les fermes où l'on prélève les mouches, les populations présentent encore 10 à 90 % d'individus extrêmement résistants ; en ce qui concerne les cyclodiènes et le lindane, trois ans après l'arrêt du traitement, il n'y a plus que 5 % des individus qui présentent une sensibilité anormalement faible et, sept à dix ans après, la sensibilité est normale [100], alors que Georghiou (1966) [62] constate, treize ans après, la présence d'individus fortement résistants dans des fermes californiennes (ces différences dans les résultats pouvant s'expliquer du fait que des traitements agricoles à base de cyclodiènes aux alentours permettent malgré tout des contacts plus ou moins rapprochés avec un cyclodiène).

TABLEAU III

Anophèles résistantes au DDT et au dieldrin

Espèces	DDT		DIELDRIN	
	Année	*Régions*	*Année*	*Régions*
A. *sacharovi*	1951	Grèce, Iran, Turquie	1952	Grèce
A. *sundaïcus*	1954	Java, Sumatra	1960	Java, Sumatra, Saban
A. *stephensi*	1955	Arabie séoudite, Irak Iran, Inde méridionale	1959	Irak, Iran
A. *subpictus*	1956	Inde septentrionale, Pakistan occidental, Népal, Java	1957	Java, Ceylan, Inde septentrionale, Pakistan occidental
A. *albimanus*	1958	El Salvador, Nicaragua, Guatémala, Honduras, Mexique, Cuba	1958	Mexique, Equateur, République Dominicaine
A. *quadrimaculatus* .	1959	Géorgie (U.S.A.), Maryland (U.S.A.), Mexique	1953	Mississippi (U.S.A.), Géorgie (U.S.A.), Mexique
A. *pharoensis*	1959	Egypte, Soudan	1959	Egypte, Soudan, Israël
A. *annularis*	1959	Inde	1958	Java
A. *culicifacies*	1960	Inde occidentale et méridionale, Pakistan occidental, Népal	1958	Inde occidentale, Népal
A. *albitarsis*	1961	Colombie	1960	Colombie, Vénézuéla
A. *aconitus*	1962	Java	1959	Java, Inde
A. *fluviatilis*	1963	Inde occidentale	1958	Arabie séoudite
A. *gambiæ giles* ..	1967	Haute-Volta, Sénégal	1955	Nigéria, Libéria, Côte d'Ivoire, Dahomey, Haute-Volta, Cameroun, Sierra Léone, Togo, Ghana, Mali, Congo, Soudan, Mauritanie, Madagascar

Anophèles résistantes au DDT seul

Espèces	*Année*	*Régions*
A. nunetzovari	1961	Vénézuéla
A. hyrcanus sineusis	1964	Iles Ryu Kyu

Anophèles résistantes au dieldrin seul

Espèces	*Année*	*Régions*
A. constani	1957	Arabie séoudite
A. pulcherimus	1957	Arabie séoudite
A. pseudopunctipennis	1958	Mexique, Nicaragua, Pérou, Equateur, Vénézuéla
A. aquasalis	1958	Trinité, Vénézuéla, Brésil
A. vagus	1958	Java, Philippines
A. barbirostris	1958	Java
A. sergenti	1958	Jordanie
A. splendidus	1959	Inde septentrionale
A. minimus flavirostris	1959	Philippines, Java
A. labranchiæ	1959	Maroc, Algérie
A. strodeï	1959	Vénézuéla
A. triannulatus	1960	Vénézuéla, Colombie
A. neomaculipalpus	1960	Trinité, Colombie
A. crucians	1960	Caroline du Sud (U.S.A.), République Dominicair
A. filipinæ	1961	Philippines
A. maculipennis	1961	Roumanie
A. rangeli	1961	Vénézuéla
A. maculipennis messeæ	1961	Roumanie
A. labranchiæ atroparvus ..	1962	Roumanie, Bulgarie
A. philipinensis	1962	Sabah
A. funestus	1962	Nigeria, Ghana, Kenya
A. vrili	1966	Ghana
A. rufipes	1968	Mali

La régression de la résistance chez les Anophèles est assez rapide pour le DDT [78], mais la réintroduction du DDT induit très vite une résistance élevée ; en ce qui concerne le dieldrin, le retour à la sensibilité est variable [78] : très rapide pour *A. sundaïcus* et *A. culicifacies,* très lent pour *A. gambiæ* (Giles).

Ces deux phénomènes associés : résistance croisée et persistance de la résistance, posent des problèmes. La persistance interdit d'utiliser à nouveau un insecticide même après une interruption de plusieurs années, d'autant plus que le retour à la sensibilité est alors fugace, car dès la réintroduction de l'insecticide, la résistance s'établira rapidement. Ceci, en théorie, condamne l'homme à chercher de nouveaux agents actifs que la résistance croisée peut rendre d'emblée inopérants. Il est donc très important d'étudier le mécanisme de la résistance pour pallier ces phénomènes qui peuvent faire ou ont déjà fait échouer des campagnes d'éradication.

CHAPITRE III

LES MECANISMES DE RESISTANCE

I. — LES FAUX PHENOMENES DE RESISTANCE

Il y a lieu de ranger sous ce vocable tout ce qui peut faire penser à tort à une résistance acquise. Les variations d'efficacité d'un insecticide sont le fait : du produit et de son mode d'application, de modifications du milieu (température, éclairement...) et de facteurs inhérents à l'insecte (âge, poids, alimentation...).

A. — Du fait de l'insecticide et de son mode d'application

1) La formulation de l'insecticide

a) L'EXCIPIENT :

Qu'il soit solide au liquide, il joue un rôle important : l'emploi du kérosène comme solvant du DDT ou du HCH conduit à un échec du fait de l'effet répulsif du solvant à l'égard des moustiques : ceux-ci évitent de fort loin toute trace de kérosène [135]. Les granulés polyvinyliques constituent un support qui relâche progressivement l'insecticide gazeux ; le procédé donne toute satisfaction mais, au début de leur emploi, l'on a sous-estimé la fraction résiduelle d'insecticide restant inactive, fixée sur les granulés.

b) La taille des particules :

Elle joue un rôle puisque, pour les organochlorés et les carbamates, la taille optimale des particules pulvérisées sur les murs en vue de l'éradication de *A. stephensi* doit se situer entre 5 et 30 mμ [77]; l'optimum ne pouvant être donné qu'en fonction de l'insecticide, de la dose et de la nature de la surface vaporisée.

2) Le substrat sur lequel est appliqué l'insecticide

Le problème se pose pour le traitement des murs des habitations contre les moustiques endophiles : il faut accroître les doses pour les surfaces très absorbantes, type mur de pisé, employer des doses plus élevées pour les surfaces lisses que pour les surfaces rugueuses (vraisemblablement parce que sur un mur lisse le contact insecte-insecticide est plus réduit).

Certaines espèces halophiles (*Ædes capsius, Ædes detritus*) placent leurs gîtes à la base de hautes herbes, aussi peut-il arriver que des traitements larvicides échouent du fait qu'il est très difficile de faire parvenir au gîte larvaire des quantités d'insecticide suffisantes.

Enfin, dans l'emploi des larvicides, on sous-estime parfois l'importance de la pollution des eaux qui agit en dégradant inactivant, fixant l'insecticide : Bramshy Williams (1965) [16] donne, pour *Culex pipiens fatigans*, les LC_{100} obtenues avec divers insecticides en eau polluée (eaux résiduaires d'une fabrique de sisal) et en eau claire (canal d'irrigation); le rapport des LC_{100} donne un ordre d'idée de l'inactivation subie :

$$\frac{LC_{100} \text{ eau polluée}}{LC_{100} \text{ eau claire}}$$

OMS 44 = 33 OMS 349 = 1,8 fenthion = 2 sumithion = 5

B. — Facteurs du milieu modifiant la sensibilité de l'insecte

1) Température

Le rôle de la température a été maintes fois cité. Il y a lieu de distinguer les insecticides ayant un gradient de température négatif de ceux ayant un gradient positif. Disons tout de suite que le gradient de température négatif concerne le DDT et encore pas pour toutes les espèces.

a) Le DDT :

Un gradient négatif a été établi pour la blatte américaine [75], la mouche domestique [128]; le phénomène concerne apparemment aussi certains analogues du DDT : métoxychlor et DDD. Mais les résultats sont contradictoires chez les moustiques : la résistance croît avec la température chez *Ædes aegypti* et *Anopheles stephensi* [76] et décroît avec la température chez *Anopheles quadrimaculatus* [230]. Aux stades larvaires, le DDT semble avoir un gradient positif : la mortalité des larves croît avec la température de l'eau pour *Ædes ægypti* [53] et les larves de *Culex fatigans* sont plus sensibles au DDT à 30 qu'à 20°C [171]. Citons encore le pou du corps qui, lui aussi, présente une mortalité croissante lors d'intoxication au DDT si l'on accroît la température.

b) Le lindane :

Les résultats sont contradictoires pour la mouche domestique : des travaux mettent en évident un gradient négatif [76, 3], d'autres un gradient positif [52, 172].

c) Les autres insecticides :

Ont pour la plupart un gradient positif : la mouche domestique est plus sensible aux cyclodiènes et aux organophosphorés (diazinon, parathion) à température élevée [76, 84]. Sun (1947) [209], pour les fumigants et les pyréthrines, obtient une sensibilité minimum pour une température intermédiaire, la sensibilité s'élevant de part et d'autre de cette valeur minima qui semble correspondre à la température optimale de développement de l'insecte. Un phénomène analogue se manifeste avec le carbaryl [137], la sensibilité est minima à 25°C pour *Musca domestica* L et à 20° pour *Musca domestica vicina*.

Ces variations en fonction de la température peuvent expliquer les variations saisonnières de sensibilité que l'on observe parfois.

2) L'hygrométrie

Les mouches se montrent plus sensibles à l'action du lindane si l'hygrométrie descend en dessous de 65-70 % [172]; par contre, divers OP (dichlorvos, naled, trichlorfon, diazinon, fenthion et fénitrothion) se révèlent plus efficaces sur *Musca domestica vicina* à hygrométrie élevée [144].

3) L'éclairement

Un éclairement continu détermine une sensibilité accrue au lindane [172], sans doute liée à une plus grande activité des mouches.

4) La densité de population

a) L'effet de groupe :

Ce phénomène a été observé chez *Ædes ægypti*. Sautet et coll. (1968) [182] testent la sensibilité au DDT de femelles isolées, par groupe de 3 et par groupe de 20, et ils constatent que la sensibilité croît de façon notoire avec le nombre.

b) L'effet de masse :

Concerne les larves aquatiques : lors d'intoxication au dieldrin et au DDT chez les larves de *Culex pipiens fatigans*, la sensibilité décroît fortement avec la densité larvaire [85]; la dose qui fournit 77 % de mortalité sur des échantillons comprenant 25 à 50 larves pour 250 ml d'eau ne donne plus que 9 % de mortalité lorsque l'on a 250 à 500 larves pour 250 ml d'eau, la mortalité diminuant rapidement de 50 à 250 larves. Une autre expérimentation sur *Culex pipiens* (L) [224] a montré un effet de masse important avec DDT, fenchlorvos, fenthion faible avec lindane et malathion, et nul avec le diazinon.

C. — Facteurs tenant à l'insecte

1) L'âge et le stade larvaire

a) Le stade larvaire :

Tout d'abord, la résistance croît avec le vieillissement au cours de chaque stade larvaire et d'un stade larvaire à l'autre ; le phénomène a été bien étudié chez les moustiques pour *Ædes dorsalis* avec le DDT [243], pour *Ædes ægypti* avec le DDT, le dieldrin [154] et l'heptachlor [31]. De façon générale, les larves sont plus tolérantes que les adultes aux insecticides. On note fréquemment chez les larves des quantités d'insecticide largement suffisantes pour tuer les adultes. On peut citer Sternburg et Kearns (1950) [201] : 0,3 μg de DDT tue les mouches adultes sensibles, tandis que les asticots survivent à des doses de 10 μg (application topique).

b) Les variations de sensibilité au cours de l'âge adulte :

Elles sont nettement plus complexes.

- *Le lindane :*

La mouche domestique semble être extrêmement sensible au lindane à l'émergence, puis présenter rapidement une tolérance maximum vers 36 heures-2 jours et à nouveau un minimum entre le quatrième et le sixième jour [172].

— Emergence	DL_{50} = 1,25 µg/al
— 36 h-2 j	DL_{50} = 6-7 µg/al
— 4-6 j	DL_{50} = 2 µg/al
— Du 6e au 15e jour	DL_{50} = 2 à 3,5 µg/al

- *Le DDT :*

La mouche est plus sensible le premier jour que le onzième : pour une dose fixe donnée, la mortalité passe de 92 à 65 %.

- *Les OP :*

En ce qui concerne le diazinon, les mouches montrent une sensibilité maximale à l'émergence qui décroît progressivement jusqu'au deuxième jour, puis s'installe en plateau jusqu'au cinquième [186].

- *Les carbamates :*

Lors d'emploi du Baygon ou du Banol, on observe un minimum de sensibilité vers le cinquième jour : la dose qui correspond à la LD_{80} à un jour chez la mouche ne donne plus que 50 % de mortalité à 3 jours et 40-45 % à 5 jours, puis plus de 75 % à 15 jours [72]. Avec d'autres carbamates (Aprocarb, Zectran, méthiocarb), l'on signale un accroissement continu de la sensibilité avec l'âge [7], à la fois chez la mouche domestique et la blatte germanique. Alors que pour le pou du corps la sensibilité diminue avec l'âge [34].

2) Le poids des individus

Nous citerons Ramade (1968) [172] : lors d'intoxication au lindane, le poids de la mouche modifie grandement la dose létale. Le

Poids moyen des femelles	DL_{50} *en µg/al*	DL_{50} *en µg/g*
9,7 mg	1	0,103
15,86 mg	2,15	0,134
20,9 mg	4,9	0,234
22,66 mg	6,9	0,305

tableau ci-dessous montre que, même en exprimant les doses létales par unité de poids, les individus plus lourds restent plus résistants que les autres.

Des observations analogues ont été faites sur *Culex pipiens fatigans* avec le DDT et le lindane [4].

Ces résultats peuvent s'expliquer en partie par le fait que l'insecticide est appliqué par contact ; l'absorption est donc fonction de la surface corporelle qui croît proportionnellement moins vite que le poids corporel.

3) Les possibilités alimentaires

La privation de nourriture chez la mouche domestique accroît fortement sa sensibilité aux pyréthrines [102]. Sur le plan qualitatif, l'addition de corps gras à la ration alimentaire chez *Musca domestica vicina* accroît la tolérance au DDT [131]. Un régime à base de poudre de lait (dégraissé) procure une résistance supérieure aux carbamates par rapport à un régime à base d'eau sucrée [7]. Le repas de sang chez les moustiques femelles accroît aussi la tolérance : la femelle de *Ædes ægypti* est deux fois plus tolérante après un repas de sang [76], la tolérance revenant progressivement à la normale en quarante-huit heures. Le repas de sang confère aux tiques une résistance extrêmement élevée (Morel), de même le jeûne accroît la sensibilité de la punaise de lit. Il semble donc que l'alimentation intervienne sur le plan quantitatif : l'absence de nourriture exacerbe la sensibilité et, sur un plan quantitatif, l'addition de lipides ou de protides à la ration de la mouche diminue sa sensibilité.

4) Le sexe

La plus grande sensibilité des mâles est de règle.

a) Chez la mouche :

Pour le DDT, on observe une DL_{50} (en $\mu g/g$) 1,32 à 1,55 fois plus élevée pour les femelles [79], ce qui ne peut s'expliquer uniquement par le poids plus élevé des femelles. L'application topique de lindane en solution huileuse montre une DL_{50} deux fois plus faible chez les mâles (Busvine et Khan, 1955, dans Brown, 1959, [25]). Des résultats analogues concernent les pyréthrines [102], le dieldrin, le parathion [165] et les carbamates [7].

b) Chez les moustiques :

Mêmes constatations : la TL_{50} du DDT pour les femelles de *Anopheles artroparvus* est 2,5 fois plus élevée que pour les mâles [54]. La CL_{50} des femelles de *Anopheles stephensi, gambiæ* et *artroparvus* à l'égard de dépôts de DDT est 50 % plus importante que la CL_{50} des mâles des espèces correspondantes (données inédites de l'O.M.S. dans Brown, 1959, [25]).

Le tableau ci-dessous montre les valeurs obtenues (en % de mortalité) suivant le sexe chez *Ædes ægypti* en présence de dépôts de DDT de 2,15 g/m² (Fay et coll., inédit dans Brown, 1959, [25]).

Sexes	DDT				DDT + DMC			
	Dépôt de 7 semaines		*Dépôt de 10 semaines*		*Dépôt de 7 semaines*		*Dépôt de 10 semaines*	
	exp. 30'	exp. 60'	exp. 30'	exp. 60'	exp. 30'	exp. 60'	exp. 30'	exp. 60
Mâles	94	99	81	98	92	98	58	91
Femelles	89	96	34	88	63	91	25	78

c) Les poux :

Même phénomène observé chez les poux ; les chiffres ci-dessous indiquent la DL_{50} en mg lors d'exposition à des dépôts résiduels de DDT et de lindane [242].

Sexes	DDT		LINDANE	
	Sensibles	*Résistants*	*Sensibles*	*Résistants*
Mâles	27,3	1 900	0,0042	0,0106
Femelles	30,9	1 790	0,0061	0,0154

d) Les blattes :

Les femelles se montrent aussi plus tolérantes. La CL_{50} pour les femelles de *Blatella germanica* est trois fois plus élevée que celles des mâles pour le chlordane et le Tepp, deux fois plus que le lindane et 1,2 fois plus pour le DDT [71], mais la différence s'explique en grande partie par le poids plus élevé des femelles. Les mêmes constatations ont été faites avec *Periplaneta americana :* le rapport $\frac{DL_{50} \text{ femelles}}{DL_{50} \text{ mâles}}$ est de 5 pour le dieldrin, 4,4 pour le DDT et 2,0 pour le chlordane [37].

e) Les tiques :

Des constatations analogues ont été faites sur les tiques du chien et des bovins.

5) La gravidité

La gravidité semble augmenter la résistance des tiques, mais il est difficile chez la tique de dissocier gravidité et repas de sang. Irving (1968) [91] démontre pour *Glossina pallipides* que le DDT est stocké, concentré dans la larve *in utero,* ce qui provoque un accroissement de la DL_{50}.

D. — Conclusion : incidence de ces phénomènes sur la mesure de la résistance

Ces variations de sensibilité ont une incidence importante sur les mesures effectuées en laboratoire. Pour obtenir des résultats comparables et ne pas proclamer à tort l'existence d'une résistance acquise, là où il n'y a qu'une variation normale, il a fallu codifier les épreuves de laboratoire. Nous citerons par exemple, pour les larves que l'O.M.S. recommande, l'utilisation des troisième et quatrième stades larvaires pour tester les larvicides à l'usage des moustiques ; le nombre moyen de larves devant être de 25 pour 250 ml d'eau.

Pour les adultes, les expérimentations, sauf de rares exceptions, se font sur des femelles uniquement (mouches, moustiques, poux, punaises de lit, blattes, tiques). L'âge ayant une importance, il est recommandé de mesurer la sensibilité entre le troisième et le cinquième jour pour la mouche. Les tests sur les tiques se font de préférence sur les femelles gorgées de sang, car elles présentent et de loin les conditions de tolérance maximales. Ajoutons encore que le nombre de moustiques par tube d'exposition (technique des papiers imprégnés) doit être de 15 à 25 individus pour éviter tout effet de groupe gênant.

Comme l'on voit, ces facteurs présentent un intérêt pratique immédiat et sont loin d'être négligeables.

II. — LA RESISTANCE DE COMPORTEMENT

Le phénomène a été particulièrement bien étudié chez les moustiques, car il pose des problèmes dans le cadre des campagnes d'éradication de la malaria. Nous examinerons d'abord ce qui a été établi pour les moustiques et ensuite les données plus fragmentaires concernant les autres espèces.

A. — Les moustiques

1) L'irritabilité

a) Notion d'irritabilité :

Sur le terrain, l'on constata après une utilisation plus ou moins prolongée d'un insecticide que les moustiques quittaient plus rapidement qu'au début du traitement les dépôts d'insecticides (DDD, Métoxychlor, DDT et lindane) où ils se reposaient et qu'ils abandonnaient rapidement les habitations traitées ; si bien que ces moustiques endophiles ne recevaient pas la plupart du temps des doses toxiques suffisantes faute d'un contact assez prolongé. On employa alors les termes d'irritabilité du moustique à l'égard de l'insecticide et d'effet répulsif de l'insecticide.

b) Mesure d'irritabilité :

L'étude de l'irritabilité en laboratoire a permis de mettre au point des tests quantitatifs. De façon générale, un moustique en présence de DDT manifeste une activité accrue qui se traduit par un nombre d'envols plus élevé et un temps de vol supérieur à la normale. L'O.M.S. [151] a établi un test que nous allons rapidement décrire.

Les moustiques sont d'abord placés individuellement dans des boîtes de préexposition (cylindriques) où ils s'acclimatent 30 minutes aux nouvelles conditions de milieu (éclairage en particulier), puis ils sont transférés par groupe de cinq dans les chambres d'exposition : ces chambres ont une forme tronconique, l'éclairage parvient au moustique au travers d'un verre dépoli (qui constitue la grande base du tronc de cône) et d'un papier imprégné de DDT à 2 %, tandis que l'observation se fait par la petite base du tronc de cône. Après 3 minutes, on compte le nombre d'envols qui interviennent en un quart d'heure. Le test porte sur plusieurs lots et des lots témoins (papier sans DDT), les conditions d'éclairement sont codifiées et les

moustiques doivent être dans un même état nutritionnel. Si l'irritabilité est telle que le décompte des envols est impossible, il y a lieu d'utiliser des moustiques isolés et l'on comptera alors le temps écoulé avant le premier envol et le nombre d'envols.

C'est par des techniques basées sur le même principe que l'irritabilité a été démontrée pour la plupart des moustiques ; citons les travaux de Kennedy (1947) [101] sur *Ædes ægypti, Anopheles labranchiæ, Anopheles artroparvus,* et de Trapido (1952) [216] sur *Anopheles albimanus.* Il faut noter que le DDT fréquemment, en plus de l'effet répulsif par contact, exacerbe le phototropisme positif des moustiques, ce qui (de jour) explique la sortie des moustiques des habitations traitées.

c) Variations de l'irritabilité :

- *Tenant à l'insecticide :*

L'irritabilité est extrêmement variable en fonction de l'insecticide, la formulation, le mode d'emploi [136] et aussi du fait de la présence d'impuretés ; dans le cas particulier du lindane, l'irritabilité augmente : la présence d'impuretés et de traces des isomères α et β (au total 0,2 %) dans le lindane technique va doubler l'irritabilité de *Culex pipiens* L *quadrupler,* celle de *Ædes capsius* par rapport au lindane purifié [174].

- *Tenant à l'insecte :*

L'irritabilité varie d'une espèce à l'autre, mais aussi avec l'âge : elle est maximum vers 1 ou 2 jours et décroît ensuite ; avec la température, l'irritabilité est maximum à 23°C pour *An. labranchiæ artroparvus* et à 27°C pour *An. gambiæ* Giles, l'irritabilité diminuant de part et d'autre de cette valeur [97].

2) « Insecticide avoïdance »

Jusque-là, le phénomène décrit sous le terme d'irritabilité ne constitue pas une résistance vraie : il n'y a pas acquisition d'un comportement nouveau à proprement parler. D'autres faits font dire à certains auteurs qu'il y a réellement un comportement acquis, le moustique évitant le contact avec l'insecticide (« insecticide avoïdance » des Anglo-Saxons).

Trapido (1954) [217] note que pour une population stable de *An. albimanus,* le nombre d'individus capturés dans les trappes de sortie diminue, ce qui indique que le moustique évite les maisons traitées. Pour *An. sundaïcus,* alors que la population totale augmente (mesurée par l'accroissement de la densité larvaire), le nombre de

moustiques sur les murs traités décroît, tandis que le nombre d'insectes posés sur l'homme reste stable [212]. On a signalé chez *Culex pipiens fatigans* (Wied) une préférence marquée pour les surfaces non traitées [125]. Ces indices indiquent une déviation du comportement et ce point de vue est renforcé par les travaux génétiques de Gérold et Laarman (1964) [65]. A partir d'une souche néerlandaise de *An. artroparvus*, ces auteurs sélectionnent deux souches : la souche A est sélectionnée sur le critère aptitude à s'échapper en moins de quinze minutes d'un tube horizontal tapissé intérieurement d'un papier imprégné de DDT et ce trois fois de suite ; la souche B, au contraire, est sélectionnée sur son inaptitude à s'échapper trois fois de suite ; l'on peut ainsi chiffrer l'aptitude à éviter l'insecticide par le pourcentage d'individus s'échappant dans une souche et vérifier s'il y a sélection génétique et comportement acquis par le rapport :

$$\text{Log de } \frac{\%\text{ s'échappant en Fx}}{\%\text{ s'échappant en Fo}}$$

Fo désigne la souche parentale, Fx la souche après x générations de sélection.

Tout chiffre différent de façon appréciable de 0 indiquant une sélection. Pour x = 10 (en 10 générations), on obtient les chiffres :

A mâles	+ 0,9	B mâles	— 0,4
A femelles	+ 0,28	B femelles	— 0,38

D'autres tests [66] montrent une dissociation entre irritabilité d'une part et faculté de s'échapper d'autre part ; il y aurait donc là deux composantes distinctes du comportement, ce qui donne raison aux auteurs distinguant irritabilité et insecticide avoïdance.

B. — Les autres espèces

1) La mouche domestique

On peut considérer que la mouche manifeste une irritabilité à l'égard du malathion : lorsqu'une mouche survit à l'ingestion d'un appât empoisonné au malathion, elle éprouve par la suite une extrême répugnance à l'égard de ces appâts [189]. Il semble aussi que les mouches évitent les surfaces traitées au malathion [197].

2) La blatte germanique

Dès 1950, dans les emplacements où l'on utilisait le chlordane, on nota des modifications du comportement : une diminution de l'instinct grégaire (l'on ne trouvait plus dans les coins cachés des cuisines des

agrégats de blattes comme auparavant); les blattes, de plus, se déplaçaient très fréquemment et quittaient les lieux traités au chlordane (cuisine, salle de bain), se cachant maintenant dans les lits, les rideaux, au plafond [152]. L'acide borique se révéla alors plus efficace sur le terrain que les derniers insecticides : Baygon, aprocarb, diazinon, dichlorvos et pyréthrines synergisées, vraisemblablement du fait de l'absence d'effet répulsif de l'acide borique [49]. Des expérimentations en laboratoire où les blattes avaient la possibilité d'éviter le toxique [50] montrèrent que l'efficacité est inversement proportionnelle à l'effet répulsif ; l'on a par répulsivité décroissante et activité croissante : Drione (pyréthrines synergisées), Baygon, diazinon, chlordane, fluorure de sodium et acide borique ; alors que par exposition forcée, le Baygon et le Drione se montrent les plus efficaces. Il semble donc que, chez les blattes, il y ait un phénomène d'irritabilité analogue à celui observé chez les moustiques ; le phénomène d' « insecticide avoïdance » n'étant pas encore démontré.

III. — LA RESISTANCE MORPHOLOGIQUE

La résistance morphologique a une portée très limitée. L'épaississement de la cuticule des tarses chez une souche de mouches résistantes au DDT a été signalée par Wiessmann (1947) [233], cet épaississement intervenant en diminuant la pénétration du toxique.

Les larves résistantes de *Ædes ægypti* doivent en partie leur résistance au DDT à une pousse accrue de la membrane péritrophique, celle-ci étant chargée de DDT en nature ; il s'agit donc d'une forme particulière d'excrétion [1].

IV. — LA RESISTANCE PHYSIOLOGIQUE

INTRODUCTION

Ce domaine est de loin le plus important, du fait de sa complexité et du fait que cette résistance constitue un obstacle majeur à l'éradication d'insectes vecteurs dangereux.

Nous adopterons un plan basé sur le devenir de la molécule toxique dans l'organisme de l'insecte ; nous considérons successivement :

1° La résistance liée à la pénétration et à la diffusion du toxique dans l'organisme de l'insecte.

2° La résistance dépendant du stockage du toxique dans des tissus insensibles.

3° La résistance due à la métabolisation de l'insecticide (activation, dégradation, conjugaison et excrétion).

4° La résistance liée à une diminution de la sensibilité de l'organe ou de la molécule cible au toxique.

A. — Résistance liée à la pénétration et à la diffusion dans l'organisme de l'insecte

Nous ne traitons ici que la résistance aux insecticides de contact à l'exclusion des vaporisations, fumigations, etc. Très complexe, ce problème a été fort peu étudié, car s'il est aisé de mesurer des différences de vitesse de pénétration, par contre on ne connaît que peu de choses sur le mode de pénétration et la répartition de l'insecticide dans l'organisme de l'insecte. Il est intéressant de donner ici les hypothèses qui ont cours actuellement.

1) La pénétration cuticulaire chez l'insecte

a) Pénétration du DDT et liposolubilité :

La vieille notion selon laquelle le DDT pénétrerait bien chez l'insecte, grâce d'une part à sa liposolubilité, d'autre part à la richesse en lipides de la chitine, semble en fait erronée. Les premiers auteurs expliquaient ainsi les différences de toxicité observées entre les Mammifères et les Insectes. En fait, des mesures directes de la pénétration ont montré une pénétration sensiblement égale du DDT chez les Vertébrés et les Insectes [146].

b) Schéma de pénétration actuellement admis :

Il semble bien que la cuticule constitue en fait chez les insectes, au même titre que la peau chez les Mammifères, une barrière imperméable aux composés apolaires [140], tandis que l'épicuticule cireuse constitue une barrière aux composés polaires. Cela explique que les meilleurs résultats soient obtenus avec des composés polaires accompagnés de solvants apolaires : le solvant permet au toxique de franchir l'épicuticule et d'arriver au contact de la cuticule que l'insec-

ticide franchit seul ; une fois la cuticule franchie, l'insecticide va alors diffuser dans tout l'organisme par l'intermédiaire de l'hémolymphe jusqu'à l'organe cible : le système nerveux.

c) Difficultés de ce schéma en ce qui concerne les organochlorés :

Ce schéma est en effet satisfaisant en ce qui concerne les composés au moins partiellement ionisés : nicotine OP et carbamates. Des mesures récentes de la répartition du diazoxon chez la blatte américaine [32] montrent des quantités importantes de diazoxon dans les liquides totaux et l'hémolymphe de l'insecte, la période de concentration maximale du toxique correspondant à la période où les troubles nerveux irréversibles s'installent.

Mais en ce qui concerne les composés apolaires comme les organochlorés, cette théorie se heurte à des difficultés insurmontables. En effet, logiquement, ces composés devraient pénétrer très lentement au travers de la cuticule et les mesures confirment : la durée de pénétration de la moitié d'une dose de DDT chez *Perriplaneta americana* est de l'ordre de 26 heures [146]. Avec une pénétration aussi lente, on devrait observer des différences de toxicité importantes par application topique et par injection ; or, ce n'est pas le cas. La plupart des auteurs signalent une différence minime ou nulle [211], voire une plus grande toxicité par application topique [68], alors que pour les OP censés pénétrer rapidement, on note déjà des différences substantielles : chez la mouche domestique, la LD_{50} du diazinon est 3,3 fois plus faible par injection et celle du diazoxon 6,5 fois plus faible (Farnham, Lord et Sawacki, 1965, dans O'Brien, 1967, [140]).

d) Théorie de Gérolt (1969) [68] concernant les organochlorés :

Cet auteur, tout d'abord, soulève une autre anomalie : le DDT présente une toxicité variable en fonction du point d'application ; plus cette application est faite en un point de la cuticule proche des centres nerveux, plus la toxicité est élevée. Ceci est pour le moins surprenant si la diffusion se fait par l'hémolymphe. Dans une expérimentation, Gérolt isole le tégument d'une larve de *Sarcophaga barbata* et teste *in vitro* le passage transcuticulaire du ^{14}C dieldrin en solution concentrée dans le benzène en vingt-quatre heures : moins de 1 % de la radioactivité se retrouve dans la solution saline circulante, une grande partie de la dose étant retenue dans la cuticule elle-même (50 à 75 %).

L'auteur travaille alors sur l'hypothèse suivante : la diffusion du toxique se fait dans la cuticule, puis le long des trachées respiratoires jusqu'à proximité du site d'action ; ce point de vue s'appuie sur le fait qu'il n'y a pas de discontinuité entre cuticule et trachée : il s'agit des mêmes tissus ; de plus, la forte rétention cuticulaire du toxique est en faveur d'un mécanisme de cet ordre. Deux expérimentations apportent un début de preuve. D'abord l'application du ^{14}C dieldrin sur l'abdomen de la mouche en solution acétonique montre une diffusion rapide : en vingt-quatre heures, la radioactivité est également répartie dans toute la cuticule de l'insecte et ensuite la mesure de la radioactivité des trachées respiratoires chez l'asticot (*Musca domestica*) lors d'application topique de ^{14}C dieldrin. La concentration en isotope radioactif des trachées isolées est irrégulière mais croissante avec le temps et, de façon générale, décroissante des gros vers les petits troncs trachéaux, alors que pendant le même temps aucun isotope n'est décelable dans l'hémolymphe.

2) Mesure globale de la pénétration

a) Technique de mesure globale :

Un certain temps après l'intoxication, on lave avec un solvant organique la surface de la cuticule et l'on dose ainsi l'insecticide récupéré soit par une méthode chimique, soit par mesure de la radioactivité si le toxique est marqué par un isotope.

b) Résultats :

Voici les résultats de ces mesures (voir *Tableau IV*).

Comme l'on s'en rend compte, les résultats diffèrent de façon notable, surtout dans le cas de la mouche domestique : les publications contradictoires se succèdent.

c) Explications possibles de ces résultats contradictoires :

Elles sont de plusieurs ordres : tout d'abord, une espèce peut développer plusieurs mécanismes adaptatifs en même temps ; telle souche devra sa résistance à une pénétration retardée ; telle autre à une dégradation métabolique plus rapide. Ensuite, les auteurs n'emploient pas toujours le même solvant ni la même concentration d'insecticide dans le solvant. D'autre part, la dose appliquée peut intervenir : l'absorption ne croît pas linéairement avec la dose ; la courbe est de type exponentielle et, à partir d'un certain seuil, il y a satu-

TABLEAU IV

Les phénomènes d'absorption des insecticides dans les souches résistantes

MUSCA DOMESTICA

DDT :

— Absorption diminuée chez les souches résistantes
Perry et Saktor (1955) [162]
Kearns (1955) [98]

— Absorption normale chez les souches résistantes
Sternburg, Kearns et Bruce (1950), dans Brown (1959) [25]
Perry et Hoskins (1951) [158]
Winteringham (1952) [236] (analogue bromé du DDT)

Pyréthrines :

— Absorption diminuée
Fine, Godin, Thain et Marks (1967) [55]

Dieldrin :

— Absorption normale
Brooks (1960) [19]
Brooks et Harrisson (1963 *b*) [22]
Earle (1963) [47]
Perry, Pearce et Buckner (1964) [161]

Diazinon :

— Absorption diminuée
Forgash, Cook et Riley (1962) [58]
Farnham Lord et Sawicki (1965), dans O'Brien (1967) [140]
Sawicki (1970) [183]

— Absorption normale
Mengle et Casida (1960) [127]

CULEX PIPIENS FATIGANS (Wied)

DDT (larves) :

— Absorption diminuée
Hooper (1968 *b*) [86]

Fenthion :

— Absorption diminuée
Stone et Brown (1969) [208]

Baygon (larves) :

— Absorption diminuée
Shrivastava et coll. (1970) [194]

ÆDES ÆGYPTI

Malathion :

— Absorption diminuée
Matsumura et Brown (1963 *a*) [119]

Parathion :

— Absorption diminuée
Matsumura et Brown (1963 *a*) [119]

BLATELLA GERMANICA

DDT :

— Absorption normale
Hooper (1969) [87]

Dieldrin :

— Absorption normale
Ray (1963) [173]

Carbaryl :

— Absorption diminuée
Ku te Yeh et Bishop (1967) [112]

ration et la dose peut être augmentée de façon considérable sans modification de l'absorption. Un dernier facteur est le lavage épicuticulaire destiné à recueillir le toxique restant : la quantité recueillie peut varier avec le solvant, avec le temps écoulé depuis l'intoxication (car le toxique est de plus en plus fortement lié à la cuticule au fur et à mesure que le temps passe). Il faudrait donc vérifier que tous ces facteurs cités jouent de la même façon dans les souches résistantes et sensibles pour avoir des résultats comparables.

d) Analyse des résultats :

On peut malgré tout juger, d'après le *Tableau IV*, qu'apparemment les travaux portant sur la pénétration des OP chez l'insecte concluent fréquemment à une absorption retardée et, chez des espèces assez variées, ceci semble être un mécanisme de défense additif qui joue en même temps que la résistance métabolique. La résistance de la mouche domestique au dieldrin ne semble pas dépendre de la pénétration.

Par contre, Oppenoorth (1956) [148], étudiant la pénétration du lindane chez la mouche domestique, établit une forte corrélation négative entre le niveau de résistance de la souche et le taux d'absorption tégumentaire chez huit souches de mouche de sensibilités différentes. La résistance de cet insecte au lindane est donc due au moins en partie à l'absorption.

3) La pénétration jusqu'à l'organe cible

Nous ne faisons que rappeler ici l'existence à peu près admise par tous les auteurs, d'une membrane anhyste protégeant les ganglions nerveux de l'insecte contre la pénétration des substances ionisées ; cette barrière, à l'égard des composés polaires, semble responsable de la sélectivité des composés nicotiniques, des OP et des carbamates à l'égard de tel ou tel arthropode, mais aucune résistance à l'intérieur d'une espèce n'a été, à notre connaissance, citée en relation avec ce phénomène.

B. — Résistance et accumulation dans les tissus insensibles

1) Affinité des organochlorés pour les lipides

Ce mode de résistance concerne surtout les organochlorés qui, fortement apolaires, ont une grande affinité pour les lipides et doivent,

par conséquent, se fixer électivement sur les tissus riches en lipides : tissu adipeux mais tissu nerveux aussi. Un enrichissement en lipides de divers tissus n'ayant ni la grande sensibilité ni le rôle vital du SN peut constituer un mécanisme de résistance.

2) Rôle des lipides dans les souches normales

Le rôle des lipides en tant que mécanisme de défense normal des souches sensibles ne fait guère de doute : lorsque l'on amène des mouches domestiques à dépenser leur réserve lipidique, on observe un accroissement de la toxicité de l'heptachlor-époxide à l'égard de ces mouches [161]; l'injection d'huile d'olive à l'asticot diminue sa sensibilité au DDT [235], tandis que Gianotti et coll. (1956) [69] montrent qu'une fraction importante du dieldrin administré à la blatte américaine se fixe sur le tissu adipeux.

3) Résistance au DDT et au lindane chez la mouche

Chez la mouche domestique résistante au DDT, on note de façon générale un accroissement significatif du taux en lipides de divers tissus : tégument, hypoderme, tarse, système nerveux [234, 235]; cet accroissement concernant plus particulièrement les acides gras. D'autres auteurs établissent qu'une souche résistante au DDT et une souche résistante au lindane ont un taux de lipides au niveau des tarses plus élevé que la souche sensible de référence [193]; dans les deux cas, des différences qualitatives des lipides sont à prévoir, car l'extrait cétonique des souches résistantes est jaune et celui de la souche sensible incolore. Les variations des lipides des tarses sont intéressantes car, avec les insecticides de contact ordinaires, les tarses sont la voie de pénétration normale.

4) Résistance au parathion chez « Drosophila melanogaster »

La teneur en phospholipides des individus de la souche résistante est plus élevée [117].

Il faut donc, en conclusion, relever le caractère limité du phénomène dont il est par ailleurs difficile d'apprécier l'importance. De toute façon, des niveaux de résistance très élevés (R 4 000 pour le DDT, 1 000 $>$ R $>$ 125 pour le lindane) chez la mouche ne s'expliquent pas uniquement par des variations de la teneur en lipides.

C. — La résistance métabolique

Introduction

La résistance métabolique se définit comme étant l'ensemble des phénomènes de résistance liés à l'activation, la dégradation et accessoirement la conjugaison et l'excrétion de la molécule toxique par l'organisme de l'insecte. De façon théorique, en effet, la résistance peut être liée à un blocage de la transformation du toxique potentiel en toxique actuel, à une dégradation enzymatique quantitativement plus importante ou qualitativement différente enfin à une conjugaison plus efficace permettant une excrétion plus rapide.

Nous envisagerons d'abord les méthodes d'investigation permettant de mettre en évidence ces phénomènes de résistance métabolique. Puis, pour chaque insecticide pour lequel sont connus de tels phénomènes, nous décrirons d'abord le métabolisme de l'insecticide et les phénomènes de résistance s'y rattachant.

1) Les méthodes d'investigation

a) Les méthodes directes :

Elles ont pour but d'isoler, de caractériser les divers métabolites au moyen de tout l'arsenal des techniquese modernes : la chromatographie sous toutes ses formes, la spectrophotométrie et, de plus en plus, l'utilisation des radioisotopes. Cette dernière permet d'établir les divers plans de clivage de la molécule et de doser de façon précise les divers métabolites résultant. Ces méthodes directes s'appliquent *in vivo :* l'administration du toxique se fait si possible par injection, de façon à éliminer toute erreur due à l'absorption ; après un certain temps d'intoxication, on réalise un broyage de l'insecte et l'on extrait l'insecticide restant et les divers métabolites aux fins d'analyses. Elles sont aussi fréquemment utilisées *in vitro :* l'on réalise des homogénats d'insecte par broyage et on laisse incuber le toxique, les métabolites étant isolés ensuite. Cette méthode a été considérablement perfectionnée : au départ, le travail s'effectuait sur des broyats d'insectes entiers, puis sur la fraction de l'insecte la plus active (tête, thorax, abdomen) ou sur le tissu le plus actif (tissu adipeux, tissu nerveux). Actuellement, grâce à l'ultracentrifugation, les chercheurs ont pu séparer les différents composants cellulaires et employer ainsi les fraction les plus actives (fraction microsomale et surnageant du fait de leur richesse enzymatique : la déhydrochlor-

hydrase du DDT ou DDTase se trouve dans le surnageant, les enzymes responsables de la dégradation oxydative et hydroxylative dans la fraction microsomale). Accessoirement, les facteurs adjuvants ont été mieux connus ($NADPH_2$, $NADH_2$, Mn^{++}, Mg^{++}, glutathion). Si bien qu'on peut considérer que cette technique donne une approximation très satisfaisante du métabolisme *in vivo*.

b) Les méthodes indirectes :

- *Les potentialisateurs :*

Ce sont des composés organiques qui sont censés augmenter l'effet des insecticides en inhibant de façon spécifique tel ou tel mécanisme enzymatique dégradant l'insecticide.

La déhydrochlorhydration du DDT est inhibée par divers composés : WARF, DMC, fluoro DMC... On peut donc, par l'emploi de ces potentialisateurs, voir si un mécanisme de résistance est le fait de la DDTase ; en effet, si une souche doit sa résistance à un mécanisme de cet ordre, elle doit en théorie se montrer aussi sensible que la souche sensible au mélange DDT-potentialisateur.

D'autres produits sont responsables d'une inhibition de l'activité microsomale : sésamex, SKF 525 A, les dérivés du groupe du méthylène dioxyphényle (sésamin, sulfoxide, pipéronylbutoxide), tandis que EPN [1] et TOCP [2] doivent leur effet potentialisateur à l'égard du malathion à une inhibition de la carboxyestérase ; de même, le TBTP [3], en inhibant les phosphatases, potentialise divers OP.

Toutefois, il ne faut pas accorder une confiance absolue à cette méthode, car le mode d'action et les limites de la spécificité sont mal connues.

- *Les analogues structuraux :*

Cette méthode emploie des analogues structuraux d'un insecticide mais qui ne peuvent être sujets à la même dégradation enzymatique : en testant le Prolan et l'O-chloro DDT sur une souche résistante au DDT, on a un aperçu de l'importance de la DDTase dans le phénomène de résistance, puisque ces deux composés ne sont pas déhydrochlorhydrables ; l'absence de résistance au Prolan ou à l'O-chloro DDT sont en faveur d'une résistance due à la DDTase, l'inverse élimine en principe l'activité DDTasique comme mécanisme de résistance.

---

1. EPN (phénylthionophosphate d'éthyle et de paranitrophényle).
2. TOCP (triorthocrésyl phosphate).
3. TBTP (tétrabutylethiophosphate).

2) Le DDT et ses analogues

a) Les métabolites isolés (voir *Tableau V*) :

Ils sont identiquees sur le plan qualitatif chez les insectes et les Mammifères.

- *La réaction de déhydrochlorhydration* (1) :

La transformation du DDT en DDE est extrêmement fréquente chez l'insecte : c'est une voie de dégradation essentielle chez *Musca domestica, Ædes ægypti* et de nombreux autres moustiques, les blattes et même les tiques [190]. Il s'agit d'une réaction enzymatique connue, l'enzyme spécifique a été isolée du surnageant et caractérisée [116]. La spécificité de cette enzyme varie avec l'insecte considéré : alors que chez *Musca domestica, Culex pipiens fatigans* la DDTase dégrade au même titre pp'DDT et deutéro DDT, ce qui fait qu'il n'y a pas de différence importante de toxicité entre les deux composés, par contre chez *Ædes ægypti* la DDTase semble inefficace sur le deutéro DDT, car ce composé se révèle extrêmement toxique [164, 96].

- *Formation de TDE et TDEE* (2) :

Elle a été signalée pour les souches sensibles aussi bien que pour les souches résistantes de *Culex pipiens fatigans* [86]. Il est à remarquer que le TDE ou DDD est encore un insecticide très efficace et que c'est avec la formation de TDEE que le toxique se trouve inactivé.

- *La dégradation en DDA* (3) :

Le pou du corps de l'homme intoxiqué au DDT donne trois métabolites : le DDE, le DDA 40 % et le DBP 40 % [160].

- *La formation de DBP* (5) :

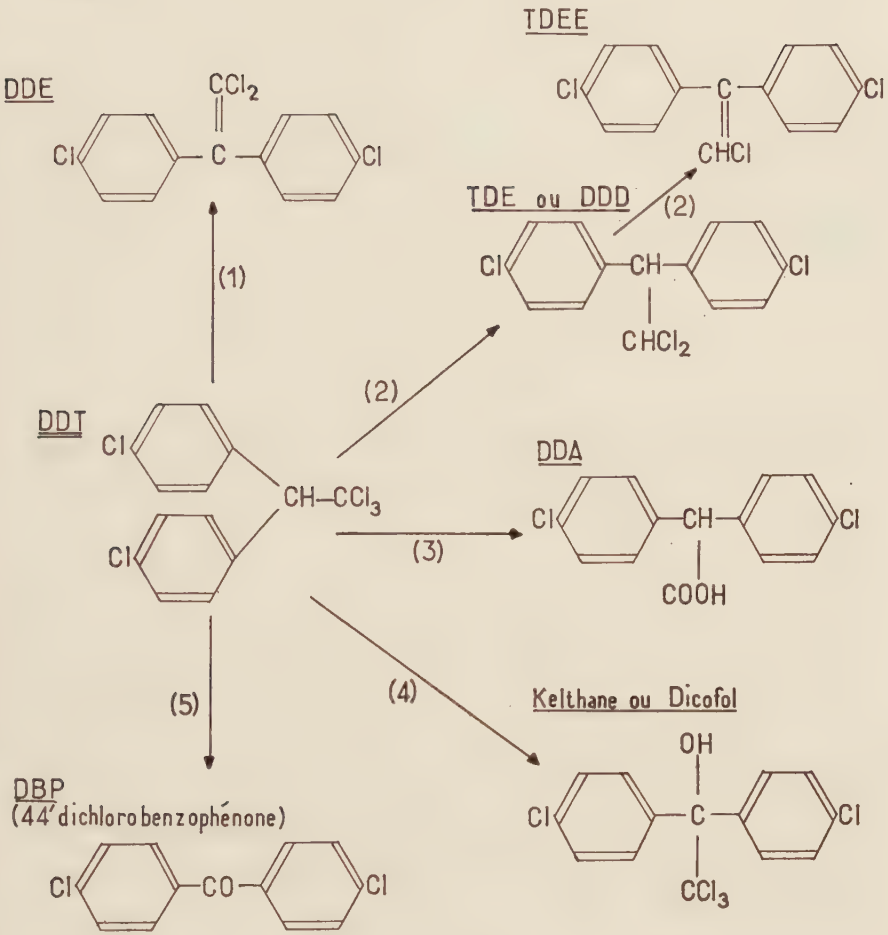
Elle a été signalée chez le pou (voir ci-dessus), chez les tiques [190] et chez les larves de drosophila [129].

- *Formation de kelthane par dégradation hydroxylative* (4) :

Le dicofol a été isolé comme métabolite du DDT chez *Periplaneta americana, Blatella germanica* [2], *Triatoma infestans* [44] et chez *Drosophila melanogaster* [218]. En ce qui concerne la mouche domestique, une souche sélectionnée au diazinon présente une résistance croisée au DDT, sans doute due à une activité microsomale accrue [149]. Gil, Fine et coll. (1968) [70] montrent que cette souche résistante donnait à partir du DDT, du dicofol, ainsi que d'autres métabolites non identifiés, mais identiques sur le plan chromatographique à ceux obtenus chez *Blatella germanica* et *Triatoma infestans*.

TABLEAU V

Catabolisme du DDT



En résumé, deux mécanismes déhydrochlorhydration et dégradation hydroxylative (par activité microsomale) sont importants du fait de leur caractère général ; la transformation du DDT en DDA, TDE et DBP est secondaire.

b) Résistance liée a une activité DDTasique accrue :

Il s'agit de tous les cas où l'on a pu montrer que les souches résistantes dégradaient sensiblement plus de DDT en DDE que les souches sensibles.

• *La mouche domestique :*

Chez de nombreuses souches, une plus grande richesse des tissus en DDTase a été démontrée (plus particulièrement pour la cuticule et le tissu adipeux), ainsi que la plus grande quantité de DDE formée. La sélection des mouches sur le caractère activité DDTasique élevée conduit à l'obtention d'une souche de résistance croissante [103] au DDT. Tout cela rend indiscutable l'importance de ce mécanisme de résistance, mais ce n'est pas le seul. En effet, certaines souches présentent une résistance croisée au Prolan qui n'est pas déhydrochlorhydrable [156] et dégradent moins de DDT en DDE qu'une souche sensible normale [157]. Comme le font remarquer Perry et Hoskins (1951) [158], même en tenant compte des quantités de DDT dégradées par activité DDTasique, la quantité de DDT active restante est largement suffisante pour tuer une mouche sensible.

• *Les moustiques :*

De façon générale, les souches résistantes d'*Ædes ægypti* produisent plus de DDE [27], mais un certain nombre de souches asiatiques produisent des quantités de DDE sensiblement égales, qu'elles soient sensibles ou résistantes. Dans le cas de *Culex pipiens quinquefasciatus,* des différences importantes de l'activité DDTasique en relation avec la résistance existent [89], mais ce mécanisme n'est pas le seul, car l'emploi du DMC (inhibiteur de la DDTase) ne fait régresser que très partiellement la résistance [96]. Alors que sur *Culex pipiens molestus* on ne note aucune différence appréciable [155], Brown, Tadano et Kimura (1965) [29] montrent que des souches résistantes de *Culex fatigans* produisent 10 fois plus de DDE que les souches sensibles. Dans le genre Anophèles, dans son ensemble, les travaux tendant à démontrer une activité DDTasique accrue chez les insectes résistants ont échoué, à l'exception de ceux concernant *An. sacharovi* [99].

c) Résistance liée a une activité microsomale accrue :

• *La mouche domestique :*

La souche Fc a une activité DDTasique faible et voit sa résistance diminuer par utilisation du butoxyde de pipéronyle (inhibiteur de l'activité microsomale) [149]; c'est de cette souche que l'on a isolé du dicofol [70]. Par ailleurs, une autre souche P_2 sel montre aussi une activité microsomale accrue comme facteur additif de résistance [70].

• *La blatte germanique :*

Une souche résistante montre une résistance considérablement réduite par l'emploi du SKF 525 A [2].

d) Espèces ne présentant pas de résistance métabolique au DDT :

Il y a lieu, en effet, de citer les travaux qui montrent qu'il n'existe pas de différence sur le plan métabolique entre souches résistantes et sensibles d'une même espèce. *Stomoxys calcitrans* [199] : aucune différence dans l'absorption, le métabolisme et l'excrétion ; même chose pour *Blatella germanica* [87]. Chez *Culex tarsalis,* les souches résistantes résistent aussi bien au DDT qu'au Prolan ou à l'O-chloro DDT, ce qui en principe élimine une résistance fondée sur une activité DDTasique, et le méthylènedioxyphényle n'a aucun effet potentialisateur, ce qui rend improbable une activité microsomale [163].

En conclusion, on ne peut plus, comme il y a dix ans, penser quel a déhydrochlorhydration est le seul mécanisme de résistance au DDT ; il reste très important, mais il faut le replacer dans son cadre : absorption, stockage, activité microsomale ont aussi leur part.

3) Le lindane

a) Métabolisme du lindane (voir *Tableau VI*) :

Les données le concernant sont fragmentaires.

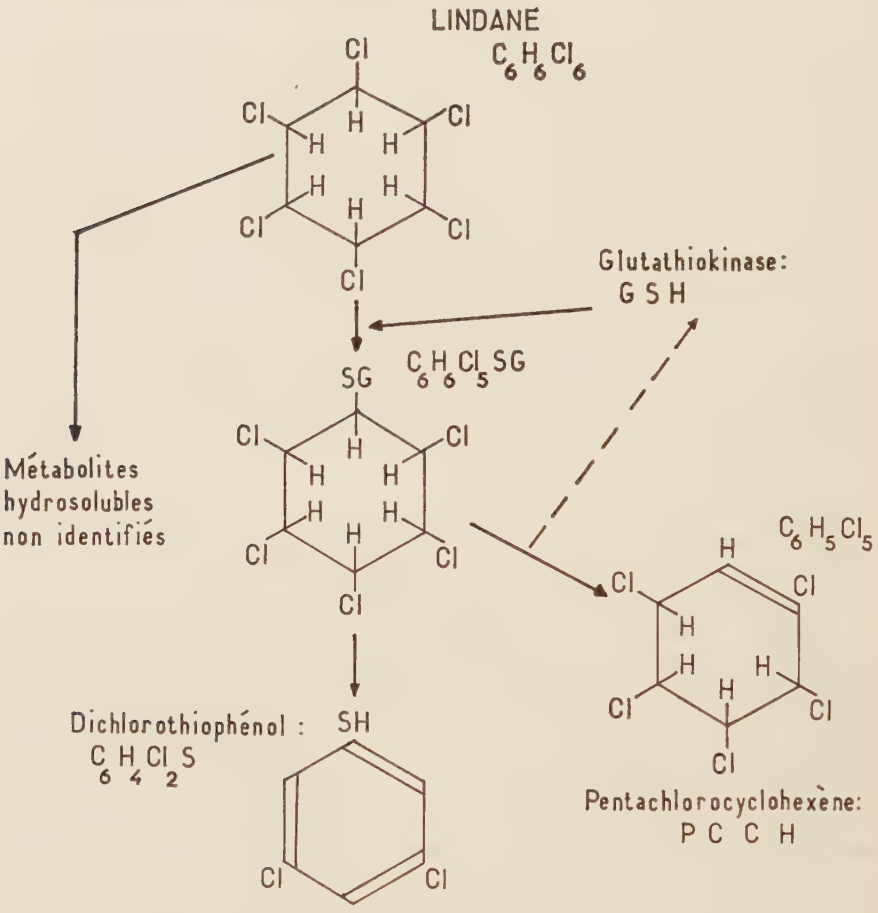
Bradbury et Standen (1959) [15] travaillent sur des homogénats de mouches entières, additionnés de glutathion et de lindane, et l'hydrolyse alcaline des homogénats ainsi traités fournit des thiophénols. Si l'on tient compte d'autres travaux [14] indiquant que globalement chez la mouche quatre molécules de chlore sont éliminées par molécule de lindane, on peut supposer qu'il s'agit en partie de dichlorothiophénol. Il a aussi été isolé chez la mouche domestique de faibles quantités de PCCH (pentachlorocyclohexène) : moins de 1 %, ce qui vu la faible quantité fait penser à un métabolite intermédiaire [202].

Des homogénats de blatte germanique ont été testés [93] : seul le surnageant est actif, ce qui en principe élimine la dégradation oxydative microsomale ; par contre, l'addition de glutathion est indispensable, ce qui confirme la nécessité d'un donneur de groupement thiol. Ramade (1968) [172], de ces données fragmentaires, tire le schéma suivant (*Tableau VI*) :

— 40 % du lindane donne des dérivés hydrosolubles par déhydrochlorhydration [14];
— 60 % du lindane donne des dérivés hydrosolubles dont le dichlorothiophénol et les dérivés du PCCH.

TABLEAU VI

Les métabolites hydrosolubles du lindane (d'après Ramade, 1968 [172])
(On voit bien, dans ce schéma, le rôle essentiel que cette interprétation accorde à la formation d'un complexe intermédiaire grâce à un donneur de fonction thiol)



b) Résistance métabolique :

La résistance a été étudiée de façon globale, les divers travaux étant basés sur la mesure de l'HCH restant dans l'insecte au fur et à mesure de l'intoxication, la quantité de métabolites formés étant déduite par simple différence. Les travaux concernent la mouche domestique.

Il existe une corrélation fortement négative entre le TL_{50} et la quantité de α HCH restant non métabolisé, et ce, pour huit souches de sensibilité différentes au lindane [148].

Busvine et Townsend (1963) (dans Ramade, 1968, [172]) confirment ces résultats sur trois autres souches et cette fois-ci avec du lindane (γ HCH). D'autres résultats [18] contredisent ces observations : le ^{14}C lindane est métabolisé à la même vitesse chez toutes les mouches dans ces observations.

Il est donc vraisemblable que la résistance au lindane chez la mouche domestique est métabolique pour certaines souches, mais dépend d'autres facteurs, pénétration en particulier pour d'autres souches (ce qui n'exclut pas que métabolisme et pénétration puissent intervenir ensemble).

4) Les cyclodiènes

a) Métabolisme des cyclodiènes :

- *L'époxidation :*

Le premier temps du métabolisme des cyclodiènes est l'époxidation aussi bien chez les Mammifères que chez les Insectes. Les exemples ne manquent pas et l'on peut citer : la transformation de l'aldrin en dieldrin chez la blatte américaine [69], celle de l'heptachlor en heptachlor époxide chez la mouche domestique [159] et toujours chez la mouche l'époxidation de l'aldrin en dieldrin [19].

Toutefois, cette époxidation ne constitue pas une inactivation du toxique, car le dieldrin a une toxicité au moins égale à celle de l'aldrin ; ce n'est pas non plus une activation, car le blocage de l'époxidation, chez la mouche intoxiquée à l'aldrin, à l'aide du sésamex (car l'époxidation dépend de l'activité microsomale) ne change rien aux symptômes et au pourcentage de mortalité chez l'insecte [23] : l'évolution de l'intoxication est simplement un peu plus lente.

- *Le métabolisme inactivateur :*

Dans le cas de l'aldrin et du dieldrin, les deux toxiques les plus courants, le Mammifères sont à même de dégrader le dieldrin en divers composés hydrosolubles ; en revanche, les insectes semblent souvent incapables d'aller au-delà de l'époxidation.

C'est le cas de la mouche domestique : lors d'intoxication par l'aldrin, celui-ci est époxidé en dieldrin dont environ 20 % est éliminé tel que [19], mais on ne peut isoler aucun métabolite. De même, l'intoxication des asticots par l'aldrin ne donne aucun métabolite : il y a époxidation et stockage du dieldrin dans les tissus de la larve jusqu'au stade adulte où l'élimination se fait, mais uniquement sous forme de dieldrin [47]. Toujours chez la mouche, une

tentative d'isolement des métabolites du dieldrin au niveau du système nerveux s'est soldée par un échec [187].

Les moustiques, en revanche, produisent quelques dérivés hydrosolubles : la femelle adulte de *Culex pipiens fatigans* intoxiquée au ^{14}C dieldrin [147], dégrade 20 % de l'insecticide en un corps chromatographiquement analogue au transaldrin glycol et qui est sans doute du transaldrin glycol, puisque ce métabolite a été isolé des larves intoxiquées de *Culex pipiens* [214]. Korte et coll. (1962) [109] signalent que les larves de *Ædes ægypti* traitées au ^{14}C aldrin dégradent 72 à 92 % du toxique en vingt-quatre heures en un composé polaire qui est excrété, alors que l'adulte ne donne en vingt-quatre heures que 5 % de métabolites hydrosolubles [67].

Les autres composés (chlordane, heptachlor) ont été peu étudiés ; ils semblent toutefois d'une dégradation plus aisée : *Musca domestica* détoxifie ces composés en des quantités notables de métabolites hydrosolubles non identifiés [22].

b) La résistance métabolique :

La dégradation, dans les rares cas où elle intervient, est de type oxydatif (l'obtention de dérivés hydrosolubles et de transaldrin glycol en est l'indice); elle dépend donc, très vraisemblablement, de l'activité microsomale au même titre que l'époxidation [104]. L'emploi des inhibiteurs de l'activité microsomale, comme le sésamex, devrait avoir un effet potentialisateur sur les cyclodiènes ; or, le sésamex se montre inefficace à l'égard de l'aldrin et du dieldrin dans la plupart des espèces. Il est donc logique de considérer l'inactivation métabolique comme négligeable et de ne pas escompter une résistance métabolique importante. Les quelques travaux effectués à ce sujet ont tous donné des résultats négatifs. L'étude comparative de l'action du mélange dieldrin-sésamex et du dieldrin seul sur la mouche domestique a montré que les souches résistantes ne sont pas plus sensibles au mélange : le rapport de résistance reste inchangé, ce qui élimine une résistance due à une activité microsomale [24]. Schaefer et Sun (1967) [187] n'isolent aucun métabolite du dieldrin au niveau du SN de la mouche domestique, que celle-ci soit sensible ou résistante. Donc, en dehors peut-être des moustiques insuffisamment étudiés, on peut conclure par la négative en ce qui concerne la résistance métabolique.

5) Les organophosphorés

a) Métabolisme des OP :

Il présente des voies similaires chez les Insectes et les Mammifères : les seules différences observées sont d'ordre quantitatif.

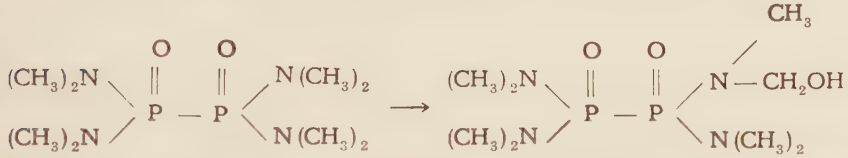
• *L'activation :*

Le phénomène est général et valable pour les Vertébrés et les Insectes, il se passe électivement dans la fraction microsomale de la cellule et nécessite *in vitro* l'addition de $NADPH_2$, Mg^{++} et O_2 [133]. Cette activation est le fait de la cellule hépatique chez les Mammifères, alors que tous les tissus de l'insecte, à l'exception du muscle, se montrent actifs.

Il y a, lors de l'activation, transformation du radical P = S en radical P = O, cette substitution transforme les thionophosphates (fenthion, parathion, diazinon) en phosphates (fénoxon, paraoxon, diazoxon); les premiers étant des inhibiteurs médiocres de l'AChE, les seconds des inhibiteurs très puissants. On a de même activation des thionothiophosphates (malathion) en thiophosphates (malaoxon).

Cette activation peut revêtir d'autres formes :

— oxydation d'un groupe M méthyl pour les phosphoramides :



— ou bien encore une hydroxylation suivie de cyclisation dans le cas du TOCP (triorthocrésylphosphate).

• *L'inactivation du toxique :*

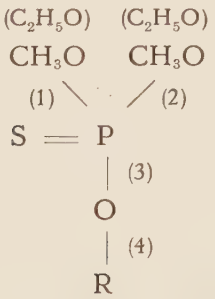
Les principales voies de dégradation : au nombre de deux, elles sont le fait de deux groupes enzymatiques : les phosphatases et les carboxyestérases.

— *Les phosphatases :* elles s'attaquent aux liaisons esters des OP en attaquant les liaisons (1) et (2) (voir *Tableaux VII* et *VIII*). Elles réalisent une déalkylation (qui, suivant le type de l'OP, sera une déméthylation ou une déséthylation). En attaquant les liaisons (3) et (4), elles donnent naissance dans un premier temps à des composés du type diéthyl ou diméthyl thionothiophosphate, diéthyl ou diméthyl thionophosphate, diéthyl ou diméthyl phosphate, la réaction se poursuivant ultérieurement par déalkylation (voir *Tableaux VII* et *VIII*). Il y a lieu de remarquer que l'action des phosphatases peut intervenir avant ou après activation ; cela a son importance car, pour la tique (*Boophilus microplus*), il semble bien que l'on puisse considérer que l'activation ne sert qu'à transformer l'excédent de substrat lorsque les possibilités des phosphatases sont débordées [178]. En effet, pour des doses faibles subléthales, chez les larves de *Boophilus*, il n'y a presque pas formation de coumoxon à partir du coumaphos.

TABLEAU VII

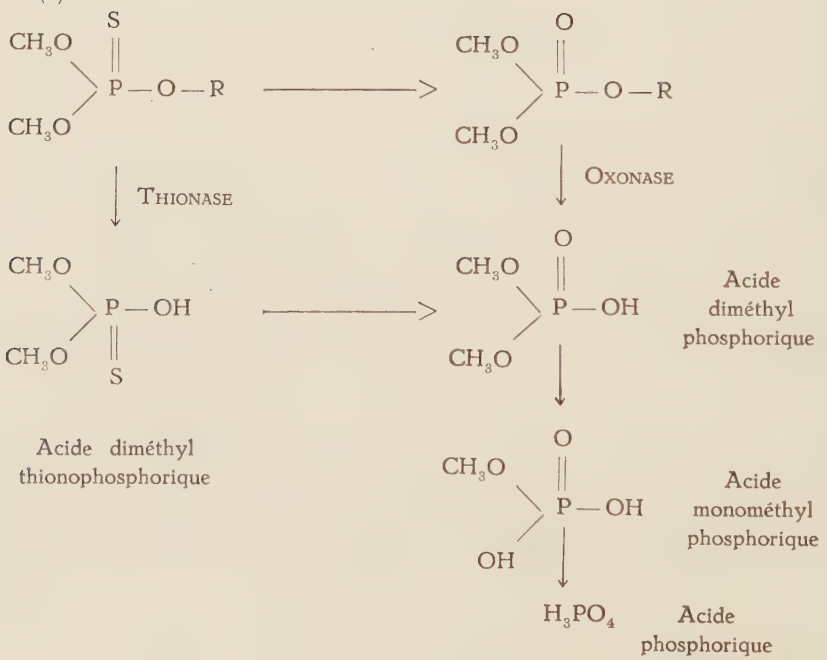
Schéma général du catabolisme des organophosphorés

(1) et (2) : déalkylation
(3) et (4) : attaque des autres liaisons ester

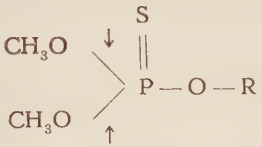
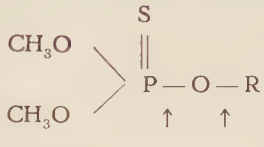


(1) et (2)

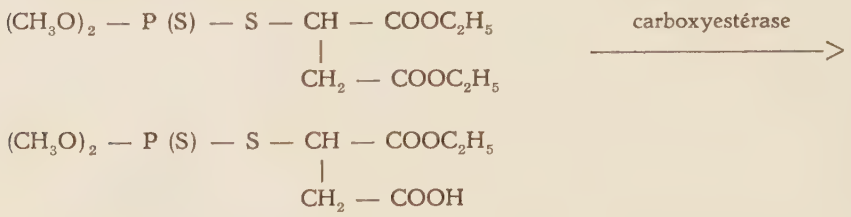
(3) et (4)



Voies préférentielles de dégradation en fonction de l'arthropode et de l'OP considéré

Arthropodes	*In vitro* *In vivo*			*Auteurs*
Boophilus microplus	*In vivo*		Diazinon	
	»		Dioxathion	Schuntner, Roulston et Schnitzerling (1968) [192]
	»		Commaphos	
Periplaneta americana	*In vivo*	Famphur		O'Brien, Kimmel et Sferra (1965) [142]
	»	Azodrin		Bull et Lindquist (1966) [30]
	»	3 (diméthoxyphosphonyl-oxy) NN diméthyl cis-crotonamide		Menzer et Casida (1965) [130]
Cimex lectularius	*In vivo*	Fenthion	Fenthion	Young et Berger (1969) [245]
Musca domestica	*In vitro*	Diazinon	Diazinon	Lewis (1969) [115]
	In vivo	Méthylparathion	Méthylparathion	Hollingworth (1966), dans Metcalf (1967) [132]
	»	Azodrin		Bull et Lindquist (1966) [30]
	»		Ronnel	Plapp et Casida (1958) [168]
	»	3 (diméthoxyphosphonyl-oxy) NN diméthyl cis-crotonamide		Menzer et Casida (1965) [130]
Culex pipiens fat.	*In vivo* (larv.)		Fenthion	Stone et Brown (1969) [208]

— *Les carboxyestérases :* ce mécanisme s'adresse au groupe restreint des composés porteurs d'un groupement carboxyester, malathion et acéthion principalement.



La réaction s'arrêtant en général au niveau de l'acide monocarboxylique, les quantités d'acide dicarboxylique du malathion formées restent faibles, à l'exception de *Culex tarsalis* [118]. Cette voie métabolique est la seule chez les Mammifères, mais chez les Insectes, phosphatases et carboxyestérases agissent concurremment et ont une importance relative plus ou moins grande, comme le montre le *Tableau IX*.

TABLEAU IX

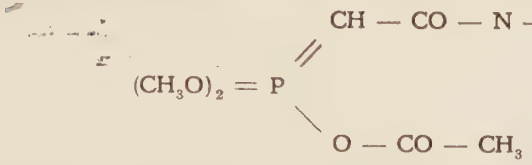
Rôle relatif des phosphatases et des carboxyestérases dans la dégradation du malathion

Insecte	*Durée d'intox.*	*Phosphatases*	*Carboxyestérases*	*Auteurs*
Musca domestica adulte *in vivo*	30'	49	27	Krueger et O'Brien (1959) [111]
	4 h	78	10	
	24 h	77	12	
Periplaneta americana adulte *in vivo*	30'	28,6	50,2	
	4 h	29,6	48	
	24 h	50,2	44	
Blatella germanica adulte *in vivo*	30'	44	43	
	4 h	44,7	35	
	24 h	46,9	36	
Culex tarsalis larves *in vivo*		54,8	35	Matsumura et Brown (1961) [118]
Chrysomia putoria in vitro : tissu adipeux de larves			Rôle prépondérant de la carboxyestérase : 90 % des métabolites formés	Townsend et Busvine (1969) [215]

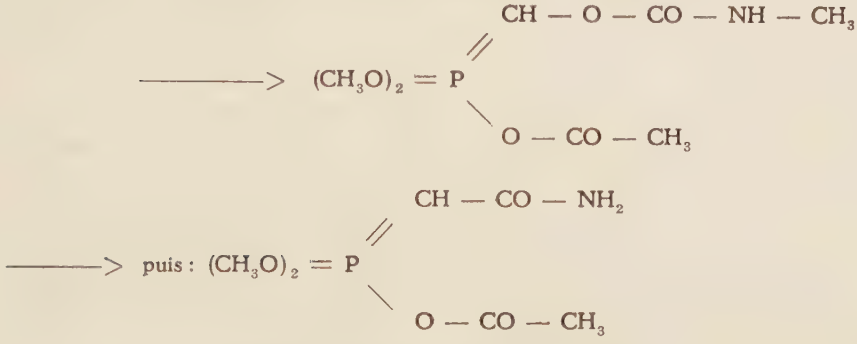
Ces chiffres sont les % de métabolites formés par rapport à la dose initiale de malathion (qu correspond à 100 %). Les mesures ont été effectuées au ^{32}P malathion.

- *Les voies de dégradation secondaires :*

La N déalkylation, si l'on prend l'exemple du Bidrin :



Par deux déméthylations successives, on va obtenir :



(d'après Sun et Johnson, 1961, [210])

- *La désamidation :*

Elle concerne les composés porteurs, tel le diméthoate, d'un groupe carboxyamide :

$$(CH_3O)_2 = P\,(S) - S - CH_2 - CO - NH - CH_3 \longrightarrow$$
$$(CH_3O)_2 = P\,(S) - S - CH_2 - COOH$$

Chez cinq espèces d'insectes étudiés [223], 2/3 du diméthoate était dégradé par des phosphatases et 1/3 par des amidases.

Il reste à souligner que les expériences *in vitro*, ainsi que l'emploi des potentialisateurs, ont montré le caractère microsomal de ces dégradations.

b) La résistance métabolique :

Nous traiterons d'abord et séparément celle concernant le malathion et l'acéthion, puisque l'étude du métabolisme a montré qu'au moins en partie le mécanisme de dégradation différait de celui des autres OP.

- *Malathion et acéthion :*

— *Musca domestica :* il semble que la résistance soit le fait d'une activité carboxyestérasique accrue (deux à trois fois plus importante),

tandis que l'activité phosphatasique reste identique chez les souches sensibles et résistantes [121]. Par chromatographie, on a isolé deux carboxyestérases : l'une commune aux mouches sensibles et résistantes, peu spécifique du malathion ; l'autre propre aux individus résistants et très active sur le malathion [145].

— *Blatella germanica :* on a une preuve indirecte de l'importance de la carboxyestérase : une souche sélectionnée en laboratoire au malathion a un niveau de résistance R = 167 au malathion et R = 15 au diazinon, tandis que la souche sélectionnée au diazinon a un niveau de résistance R = 5,5 au diazinon et R = 14 au malathion, ce qui suggère fortement un mécanisme de résistance propre au malathion [81].

— *Cimex lectularius :* l'emploi d'un inhibiteur de la carboxyestérase, le triphénylphosphate, ne modifie pas la sensibilité des souches normales, mais accroît fortement celle des souches résistantes [11].

— *Chrysomia putoria :* l'étude du métabolisme larvaire à l'aide du ^{14}C malathion [215] montre que le métabolisme est trois fois plus intense chez les individus résistants que chez les individus sensibles (31,6 % contre 10,2 %), cette dégradation étant essentiellement due à la carboxyestérase (à 90 %).

— *Les moustiques :* pour *Ædes ægypti,* aucune différence appréciable de l'activité carboxyestérasique n'est trouvée entre insectes sensibles et résistants [119]; pour *Culex tarsalis,* le taux en carboxyestérase est trois fois plus élevé chez les larves résistantes [120].

La résistance au malathion dépend donc essentiellement de l'activité carboxyestérasique, ce qui explique la place à part qu'occupe le malathion (et l'acéthion) : la résistance au malathion ne confère qu'une résistance croisée modérée vis-à-vis des autres OP.

• *Les autres OP :*

Les travaux sont plus fragmentaires, mais le rôle des phosphatases ne fait pas de doute dans de nombreux phénomènes de résistance.

— *La mouche domestique :* il faut citer les travaux de Hollingworth (1966) (dans Metcalf, 1967, [132]). L'auteur compare deux souches : l'une résistante aux OP par sélection au chlorthion et une souche sensible ; l'auteur dose les divers métabolites obtenus deux heures après application topique de ^{32}P méthyl parathion.

On peut tirer de ce tableau : d'abord, que le métabolisme est plus important chez les mouches résistantes (60,8 % contre 44,6 %), mais surtout une déméthylation plus élevée et une dégradation plus rapide

du méthylparathion par une phosphothionase font que le taux de toxique actuel, le paraoxon, est trois fois moindre chez les mouches résistantes (3,8 % contre 11 %).

Métabolites	*S*	*R*
Méthyl parathion	41,6 %	31,6 %
Méthyl paraoxon	*11 %*	*3,8 %*
Déméthyl parathion	*15,1 %*	*25,2 %*
Déméthyl paraoxon	2,8 %	3,6 %
Ac. diméthylthionophosphorique	19,1 %	14,0 %
Ac. diméthylphosphorique	*5,5 %*	*17,2 %*
Ac. phosphorique	2,1 %	0,8 %

— *Lucilia cuprina* : la mesure globale du taux de diazoxon restant chez diverses souches de résistance différentes, lors d'intoxication au diazoxon, montre une corrélation négative entre niveau de résistance et quantité de diazoxon restant (en ayant, par ailleurs, démontré que les vitesses de pénétration du toxique étaient identiques pour toutes les souches) [191].

— *Culex pipiens fatigans* (Wied) : la comparaison *in vitro* de l'activité phosphatasique des homogénats de larve à l'égard du fenthion montre une activité phosphotasique trois à quatre fois supérieure des homogénats de larves résistantes [208]; *in vivo*, on obtient des résultats confirmant les données *in vitro*. L'addition au milieu d'élevage de 0,25 ppm de fenthion permet de montrer des différences dans la vitesse du métabolisme et dans le taux d'absorption [208].

	1 h 30 après intoxication		12 h après intoxication	
	Dose absorbée	*% métabolisé*	*Dose absorbée*	*% métabolisé*
R	1,8 µg	55 %	0,95 µg	90 %
S	3,6 µg	35 %	1,5 µg	54 %

(Les métabolites obtenus sont le diméthylthionophosphate et le diméthylphosphate)

— *Boophilus microplus* : les études portent sur une souche devenue résistante aux OP sur le terrain (souche Mackay). A l'intoxica-

tion au coumaphos par application topique, cette souche va présenter, par rapport à une souche sensible (Yeerongpilly), intoxiquée dans les mêmes conditions, une quantité de coroxon trente fois plus faible dans ses tissus ; les vitesses de pénétration étant égales, on ne peut penser qu'à un métabolisme plus rapide chez la souche Mackay [231]. Cela est confirmé par l'isolement de divers produits de dégradation dus aux phosphatases [179].

On peut affirmer, en conclusion, que la dégradation enzymatique des OP constitue un mécanisme de défense majeur.

6) Les carbamates

a) Métabolisme des carbamates :

- *Les diverses voies métaboliques :*

De façon générale, la dégradation des carbamates en produits non toxiques ou moins toxiques se fait suivant les quatre voies suivantes :

— L'hydrolyse qui, pour la plupart des composés, va donner naissance à des composés phénoliques ou naphtolés.

— L'hydroxylation en diverses positions du noyau aromatique et sur le groupement N.méthyl :

$$(R - O - CO - NH - CH_3 \longrightarrow R - O - CO - NH - CH_2OH)$$

— L'O déakylation : une réaction importante, en particulier pour le Baygon, et qui, dans ce dernier cas, va conduire à la production d'acétone :

$$(CH_3 - CO - CH_3)$$

Nous allons voir l'importance de ces diverses réactions en fonction du carbamate en cause.

- *Les composés diméthylés :*

Un seul travail concerne les composés diméthylés : celui de Hodgson et Casida (1961) (dans O'Brien, 1967); il concerne le paranitrophényldiméthyl carbamate. Une préparation microsomale de tissu hépatique en présence de O_2 et $NADPH_2$ attaque le groupement N méthyl et en réalise l'hydroxylation.

- *Les composés monométhylés :*

Deux composés ont été bien étudiés : le Carbaryl ou Sevin, et le Baygon ou Propoxur.

— *Le Carbaryl :*

In vitro, les préparations de microsomes de cellules hépatiques

(rat, souris, lapin) donnent les métabolites suivants [114] (voir *Tableau X*) :

— par hydroxylation :
  — le N méthylhydroxy carbaryl (1);
  — le 4 et le 5 hydroxy carbaryl (2);
  — le 5, 6 dihydro, 5, 6 dihydroxy carbaryl (3);

— par hydrolyse :
  — le 1 naphtol (4) ;
  — le 5, 6 dihydro, 5, 6 dihydroxy naphtol (5).

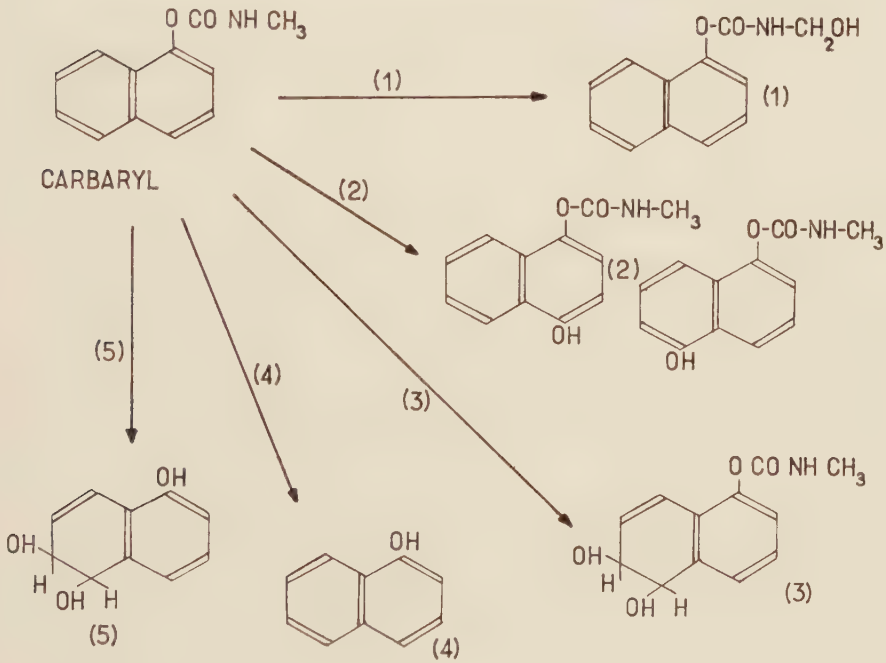
In vivo, chez l'insecte, les résultats sont plus contradictoires, mais l'on retrouve la même famille de métabolites :

— Le 1 naphtol a été isolé chez la blatte germanique [51, 112]; le 1 naphtol (4) et le composé (5) chez *Periplaneta americana* [45] (ce qui tend à prouver que l'hydrolyse prédomine chez les blattes).

— Chez la mouche domestique, lors d'application topique du carbaryl, on obtient les composés (Dorough et Casida, 1964 ; dans O'Brien, 1967, [140]) :

TABLEAU X

Métabolisme du carbaryl (d'après Leeling et Casida, 1966)



(1) très peu, 7 % des métabolites ; la N déalkylation étant inférieure à 1 % ;

(2) et (3) en quantités importantes ;

(4) en faible quantité.

L'hydroxylation de la chaîne aromatique est donc prédominante.

— Pour les tiques (*Boophilus microplus*), on isole surtout du 1 naphtol (4), l'attaque du groupement N méthyl se révélant secondaire [12].

— *Le Baygon* (voir *Tableau XI*) :

De nombreuses publications concernant la mouche domestique sont disponibles ; le travail de Shrivastava et coll. (1969) [195] résume nos connaissances à ce sujet. Les résultats concordent *in vitro* et *in vivo*. Les voies métaboliques sont, par ordre d'importance décroissante (voir *Tableau XI*) :

— l'hydroxylation en position 5 (3)
— l'O-dépropylation (4)
— la N méthylhydroxylation (1)
— la N déalkylation (très faible) (2)

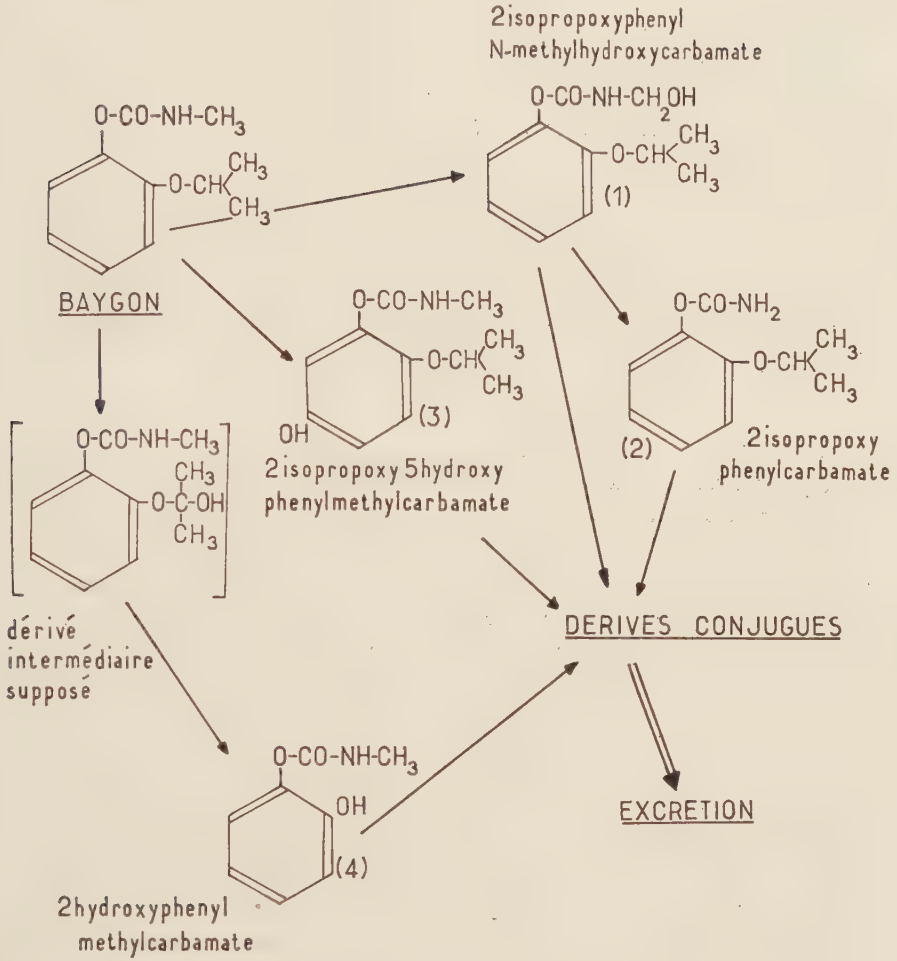
Sur des homogénats de foie de souris et de larves de *Culex pipiens fatigans* [194], on obtient par ordre de quantité décroissante les corps (4), (3), (2) et (1).

Les autres carbamates monométhylés — le Matacil et le Zectran — subissent surtout une N déalkylation lorsqu'on les met en présence de la fraction microsomale d'homogénats de mouche [219], tandis que le Mesurol est sulfoxydé ou attaqué sur son groupement N méthyl [219].

L'ensemble de la dégradation des carbamates se passe donc dans la fraction microsomale de la cellule et, à part l'attaque du groupe N méthyl, il y a formation de composés phénoliques ou naphtolés qui vont être excrétés après conjugaison. L'isolement des enzymes responsables de la dégradation a été entrepris par Aziz (1966) (dans Metcalf, 1967, [132]) : à partir d'homogénats de mouche domestique, l'auteur extrait la phénolase soluble (crésolase + catécholase) qui, après purification partielle, est à même en présence de $NADPH_2$ et O_2 de réaliser l'hydroxylation des N méthylphénylcarbamates en 2, 4, 5.

TABLEAU XI

Métabolisme du Baygon



b) Les phénomènes de résistance :

- *La mouche domestique :*

Une souche, résistante aux carbamates, que l'on intoxique au MIP (3 isopropylphénylméthyl carbamate), métabolise en deux heures 85 % de la dose appliquée, alors que la souche sensible ne métabolise que 23 % ; par ailleurs, le pipéronylbutoxide ajouté au MIP supprime toute résistance [63]. Le caractère métabolique de la résistance ne

fait donc pas de doute. Shrivastava et coll. (1969) [195] ont effectué sur le Baygon une étude assez complète : après avoir établi que souches résistantes et sensibles absorbaient le Baygon de façon identique, les auteurs ont montré que tous les métabolites isolés sont produits en plus grande quantité, conjugués et excrétés de façon plus rapide chez les individus résistants ; par ailleurs, une forte corrélation positive existe entre l'activité microsomale de la souche *in vitro* et son niveau de résistance *in vivo*.

- *La blatte germanique :*

Là, les résultats sont moins probants : le 1 naphtol métabolite du carbaryl n'est pas synthétisé en quantités significativement différentes dans les souches résistantes et sensibles ; par contre, les individus résistants conjuguent et excrètent nettement plus de 1 naphtol, surtout dans les premières heures de l'intoxication [112].

- *Culex pipiens fatigans* Wied :

Les travaux ont porté sur une souche sélectionnée au Baygon au stade larvaire [64]. Des larves furent mises dans une eau contenant 10 ppm de Baygon ; deux heures après, on réalise, à partir de ces larves, des homogénats. Les homogénats des souches résistantes contiennent deux fois et demi plus de métabolites. D'autres auteurs [194] constatent la même chose : les quantités de métabolites isolés sont plus élevées, et conjugaison et excrétion sont plus rapides, ce qui a son importance quand l'on sait que les dérivés obtenus par hydroxylation ont encore une certaine activité anticholinestérasique. Toutefois, on ne peut généraliser les résultats à l'adulte car, par sélection larvaire au Baygon, on obtient une résistance larvaire R = 25,4 et une résistance des adultes R = 3 à 4,8, tandis que la sélection des adultes donne : R adulte = 5 à 8, R larvaire = 2,7 [64], ce qui suppose des mécanismes de résistance différents, au moins en partie.

On peut donc, comme pour les OP, considérer la résistance métabolique comme un facteur principal résistance aux carbamates.

Le métabolisme a donc une place prépondérante dans les mécanismes de résistance. On peut globalement considérer deux types de mécanismes enzymatiques : ceux assez spécifiques du substrat (déhydrochlorhydrase, phosphatases, carboxyestérase) et ceux nettement moins spécifiques liés à l'activité microsomale et qui, du fait du manque de spécificité, peuvent être à la base de certains phénomènes de résistance croisée (voir p. 85, « R croisée »).

D. — Résistance et insensibilité du site d'action

1) Définition du site d'action

On désigne sous le terme site d'action le point de l'organisme sur lequel le toxique agit de façon élective et produit ainsi les troubles graves observés et la mort de l'insecte. Il peut s'agir, pour ce qui nous intéresse, soit d'une enzyme que le toxique est censé bloquer par compétition (blocage de l'AChE par les OP et les carbamates), soit d'une structure du système nerveux avec laquelle l'insecticide (organochlorés, pyréthrines) est censé se combiner (la nature de cette structure et de la combinaison sont, pour le moment, hypothétiques...). Une modification de cette enzyme ou de cette structure peut, sur le plan théorique, rendre l'insecticide inefficace.

2) Les organochlorés

La nature du site d'action n'étant pas connue de façon précise, il est difficile d'établir l'insensibilité du site d'action, tout au plus peut-on en apporter une preuve indirecte : lorsque l'on se trouve en présence d'une absorption, d'une répartition, d'un métabolisme identique chez les individus sensibles et résistants, la résistance physiologique ne peut alors s'expliquer que par l'insensibilité du SN.

a) Le DDT :

C'est le cas de la résistance au DDT chez *Stomoxys calcitrans* [199] et chez *Blatella germanica* [87], bien que pour cette dernière le niveau de résistance soit faible : R = 10. Pour la mouche domestique, de nombreux travaux montrent l'insensibilité du SN à l'application directe du toxique dans les souches résistantes mais, comme le soulignent Tsukamoto, Narahashi et Yamasaki (1965), cette insensibilité peut être le fait d'une pénétration ralentie dans le SN (membrane anhyste), d'une dégradation plus rapide du DDT dans le SN, ou enfin d'une insensibilité vraie du site d'action au niveau moléculaire.

Une étude génétique de ces mêmes auteurs semble permettre d'éliminer la dégradation *in situ* comme facteur de résistance, mais il n'en reste pas moins que le terme « insensibilité du site d'action » ne fera que cacher notre ignorance, tant que le site d'action ne sera pas connu avec précision.

b) Le dieldrin :

Là non plus, le site d'action n'est pas connu. On peut toutefois signaler que l'affinité du SN de la blatte germanique résistante au dieldrin est moins grande que celle de la blatte sensible (Matsumura et Hayashi, 1966 ; dans Brooks, 1968). Pour la blatte américaine, les quantités de toxique retrouvées au niveau du système nerveux ne diffèrent pas d'une souche à l'autre [173], ce qui indique un métabolisme identique dans les souches résistantes et sensibles. La même constatation a été faite chez la mouche domestique [187]; en outre, la sensibilité à l'application directe du toxique, du ganglion thoracique était naturellement moins grande chez les mouches résistantes [139].

3) Les anticholinestérasiques

Dans le cas des OP et des carbamates, il est facile de déterminer *in vitro* la sensibilité à l'inhibition de la molécule d'AChE.

a) Tetranychus urticæ :

Une souche de *Tetranychus urticæ,* résistante au demeton, possède une AChE 150 fois moins sensible à l'inhibition par le diazoxon que la souche normale [197, 227], alors qu'une autre souche présente une résistance due à une inactivation du toxique par la carboxyestérase et les phosphatases [124].

b) Boophilus microplus :

Ici aussi, suivant les souches, la résistance aux OP est le fait d'une insensibilité de l'AChE (souche Biarra, souche Ridgelands) ou d'une dégradation enzymatique du toxique (souche Mackay). Les souches résistantes présentent une faible activité cholinestérasique (20 à 25 % de la normale) et une AChE hétérogène : une fraction de l'AChE étant normalement sensible aux OP, l'autre fraction étant insensible (portion insensible S. Ridgelands 40 %, S. Biarra 70 %) [192, 177].

En conclusion, la résistance de la tique des Bovins est due à une modification de l'AChE dans deux souches sur trois. La résistance au dieldrin et, dans certains cas, au DDT, semble le fait du tissu nerveux seul, mais le mécanisme en est inconnu.

CONCLUSION

Nous voudrions souligner que ces mécanismes de résistance, comme le montrera plus amplement la génétique, agissent rarement isolément dans une souche résistante : deux ou trois mécanismes s'associent pour donner à l'insecte une résistance globale ; une fois associés, ils confèrent des niveaux de résistance élevés, les effets étant bien plus qu'additifs.

Comme l'a écrit Hewlett (1958), c'est la dose au site d'action qui importe ; or, celle-ci ne croît pas linéairement avec la dose en application topique : il s'agit d'une fonction de type $y = a\,(1 - e^{\frac{x}{a}})$ ou x représente la dose au site d'action et y la dose en application topique (courbe de type exponentielle). Si, pour une souche de mouche domestique, la dose léthale par application topique est de 3,5 μg par mouche, il intervient un premier mécanisme de résistance diminuant la dose atteignant le site d'action de 50 % ; il faudra alors 12 μg en application topique ; un deuxième facteur diminuant encore de moitié la dose parvenant au site d'action intervient, l'on peut alors augmenter la dose en application topique à l'infini sans résultat.

V. — LA RESISTANCE CROISEE

A. — Définitions

La confusion a été fréquente sur les termes de résistance croisée et résistance multiple. Rappelons qu'il y a résistance croisée lorsque, par emploi sur le terrain d'un seul insecticide ou par sélection en laboratoire par un seul insecticide, on obtient une résistance non seulement à ce composé, mais encore à d'autres insecticides (qui sont fréquemment de structure voisine). Il y a résistance double, triple, multiple lorsque, après l'emploi successif ou simultané de deux, trois ou plusieurs insecticides, on observe une résistance à ces deux, trois ou multiples composés.

B. — Importance

Cette étude a permis la classification des insecticides en groupes, familles à l'intérieur desquelles la résistance croisée est de règle. La bonne connaissance de ces groupes, qui ne varient pas d'une espèce à l'autre, permet d'éviter des erreurs grossières dans le remplacement d'un insecticide par un autre : lorsque chlordane ou dieldrin devien-

nent inefficaces sur le terrain, les remplacer par le lindane est tout à fait inadéquat, puisque la résistance croisée est une règle absolue. Comme nous l'avons déjà signalé, l'étude de la résistance croisée permet aussi d'isoler, d'élucider de nouveaux mécanismes de résistance : une souche qui, par sélection au DDT, présente une résistance au DDT et une résistance croisée aux analogues non déhydrochlorhydrables du DDT, possède sûrement un mécanisme de résistance autre que celui dépendant de la DDTase.

C. — Les groupes de résistance

Nous ne considèrerons que les groupes principaux présentant un intérêt dans la lutte contre les vecteurs.

1) Groupe I : DDT et analogues

Dans ce groupe, il y a lieu fréquemment de dissocier DDT et composés déhydrochlorhydrables d'une part, et composés non déhydrochlorhydrables (Dilan, O-chloro DDT) d'autre part.

2) Groupe II : lindane et cyclodiènes

Lors d'emploi d'un cyclodiène quelconque, il y a toujours résistance croisée aux autres cyclodiènes et au lindane ; par contre, par sélection au lindane, il existe de rares cas où la résistance croisée est faible et d'autres cas comme celui des moustiques où la sélection au lindane induit une résistance nettement plus élevée aux cyclodiènes qu'au lindane.

3) Groupe III : pyréthrines naturelles et synthétiques

Groupe peu étudié à l'intérieur duquel la résistance croisée semble de règle.

4) Groupe IV : organophosphorés

Les phénomènes de résistance à l'intérieur de ce groupe sont complexes, du fait des diverses voies métaboliques participant à la résistance : carboxyestérases, phosphatases, activité microsomale ; en par-

ticulier, sous le terme de phosphatase, on englobe nombre de systèmes enzymatiques plus ou moins spécifiques de tel ou tel substrat ; donc, les vitesses de réaction varieront avec l'OP en cause : la sélection au diazinon va induire la synthèse de phosphatases dont la spécificité à l'égard du diazinon sera bonne (d'où une résistance élevée), mais plus ou moins bonne à l'égard des autres OP (d'où une résistance variable) ; ceci explique les variations observées dans les spectres de résistance croisée en fonction de l'agent sélecteur.

L'emploi d'un diéthylphosphate pour la sélection donnera une résistance croisée plus importante à l'égard des composés diéthylés qu'à l'égard des composés diméthylés et réciproquement. La même chose est vraie pour les composés aromatiques et aliphatiques, pour les thionophosphates et les phosphates [10].

Il y a lieu, par ailleurs, de faire une place à part au malathion : les souches sélectionnées par cet agent possèdent un mécanisme de résistance lié à une carboxyestérase conférant une résistance élevée à l'égard des composés portant un groupement carboxyester (malaoxon, acéthion), mais une résistance à peu près nulle aux autres OP. En revanche, les autres OP procurent une résistance assez élevée au malathion, car le malathion est sujet à la dégradation par les phosphatases.

5) Groupe V : les carbamates

Leur dégradation, là aussi, est le fait d'une activité microsomale et de systèmes enzymatiques multiples, d'où un spectre de résistance variable avec l'agent sélecteur.

D. — Résistance croisée entre des composés n'appartenant pas au même groupe

On a observé fréquemment des résistances croisées de type DDT-pyréthrines, DDT-naphtalènes, DDT-OP-carbamates, OP-carbamates. Ces exceptions s'expliquent sans doute par l'activité microsomale accrue des souches résistantes : cette activité microsomale étant peu spécifique, un éventail assez large de substrats est sujet à ce mode de dégradation. Voici quelques exemples montrant la complexité de cet aspect de la résistance croisée.

1) Sélection à l'aide des organochlorés

a) Par sélection au DDT :

On obtient parfois une résistance croisée aux pyréthrines ; le fait a été signalé pour *Musca domestica* [10] et *Boophilus microplus* [232]. Sur *Culex pipiens fatigans* Wied, des auteurs [110] ont trouvé une résistance croisée au dieldrin ; sur *Blatella germanica,* une résistance croisée au carbaryl [38].

b) Par sélection au lindane :

Chez la mouche domestique, une souche, longuement et soigneusement sélectionnée au lindane [172], montre le spectre suivant : forte résistance croisée aux cyclodiènes (ce qui est normal) et des niveaux de résistance faibles au DDT, Méthoxychlor, à certaines OP (parathion, fenthion, trichlorfon) et aux pyréthrines. Sur *Culex pipiens pallens,* une sélection au lindane entraîne une résistance au DDT [246], alors que l'inverse n'est pas vrai.

c) Par sélection au chlordane :

On obtient, sur la blatte germanique, une résistance croisée aux composés suivants [92] : DDT, lindane, dieldrin, malathion et naled (OP).

Pour en finir avec les organochlorés, citons les travaux de Khan et Brown (1961) [105]. Sur une souche sauvage de *Ædes ægypti,* les auteurs n'arrivent pas à dissocier, par des méthodes génétiques (pour explication du phénomène, voir génétique de la résistance), les facteurs de résistance au DDT et au dieldrin, ce qui semble indiquer une résistance croisée DDT-dieldrin qui est rare. Tandis que Guneidy (1964) [74], avec une souche de *Ædes ægypti,* résistante au dieldrin et sélectionnée en laboratoire au dieldrin, ne note pas de résistance croisée au DDT.

2) Par sélection à l'aide des OP

a) La sélection au malathion :

Elle a pour résultat, chez *Ædes ægypti,* de donner les niveaux de résistance suivants [28] : 5 au malathion, 5 au Sevin, 30 au DDT.

b) La sélection au diazinon :

Les résultats concernent diverses souches de mouches domestiques.

Bell (1968) note une absence de résistance croisée au malathion (ce qui est rare). Des mouches ayant subi sur le terrain les traitements insecticides suivants : 1952, un traitement au Métoxychlor et un au Pyrolan, et de 1953 à 1967, 9 traitements au diazinon (donc la sélection est surtout le fait du diazinon), manifestent une résistance [59] au DDT, au métoxychlor, au lindane, aux cyclodiènes, au malathion, au diazinon, au parathion et à divers autres OP.

3) Sélection par les carbamates

Une souche de mouches déjà résistantes au lindane et aux cyclodiènes fut sélectionnée à l'Isolan, ce qui lui procura une résistance très élevée au DDT, au métoxychlor et des niveaux de résistance variés à divers OP [61].

CONCLUSION

Il nous reste à souligner, après Busvine (1968), que malgré quelques « anomalies », il existe une grande similitude entre les spectres de résistance obtenus d'une espèce à l'autre (ces spectres sont matérialisés par des histogrammes représentant les niveaux de résistance à divers insecticides d'une souche). Les espèces suivantes : *Musca domestica, Anopheles, Ædes, Pediculus, Lucilia,* ont des spectres similaires, ce qui indique des mécanismes de défense en partie superposables.

CHAPITRE IV

CONCEPTIONS ACTUELLES SUR L'APPARITION DES SOUCHES RESISTANTES

Il y a lieu de remarquer que cette discussion se fait exclusivement dans le cadre de la résistance physiologique. Deux théories concernant le déterminisme de la résistance sont en présence : ce sont en fait les tenants du soma et du germen qui s'opposent à nouveau !

I. — LES THEORIES EN PRESENCE

A. — Théorie de la préadaptation

Milani (1959) [134] la définit comme suit : « La résistance ne peut prendre naissance qu'à partir d'individus mutants ou de recombinants complexes de rares gènes sous l'effet de la pression sélective. » Autrement dit : l'insecticide sélectionne les rares individus existant dans une population qui sont porteurs dans leur génotype d'un ou plusieurs caractères leur conférant une faculté supérieure de survie à l'intoxication.

B. — Théorie de la postadaptation

Cette théorie considère que les phénomènes de résistance sont le fait d'une accoutumance physiologique, d'une mythridatisation qui concerne l'ensemble de la population.

II. — LES DEUX THEORIES AU REGARD DE LA SELECTION EN LABORATOIRE

A. — La préadaptation

Elle suppose :

1° Une population initiale large pour que les rares mutants, hétérozygotes en général, se trouvent dans l'échantillon initial.

2° Une pression de sélection, c'est-à-dire l'emploi de doses donnant à chaque génération une mortalité élevée : la DL_{50} au moins, la $DL_{90\text{-}95}$ le plus souvent.

3° Une résistance d'apparition lente, un temps de latence étant nécessaire pour concentrer les gènes de résistance dans la population (ce qui donne une courbe du type de celle montrée au *Tableau XII*).

4° Une résistance persistant longtemps après cessation des contacts avec l'insecticide (dans la mesure où la sélection conduit à un pourcentage d'homozygotie élevé pour les caractères de résistance).

B. — La postadaptation

Elle suppose :

1° La possibilité d'établir un phénomène de résistance à partir de très petits échantillons de population ; à la limite à partir d'un couple.

2° L'apparition de la résistance à des doses strictement subléthales n'entraînant aucune mortalité (c'est-à-dire sans pression de sélection).

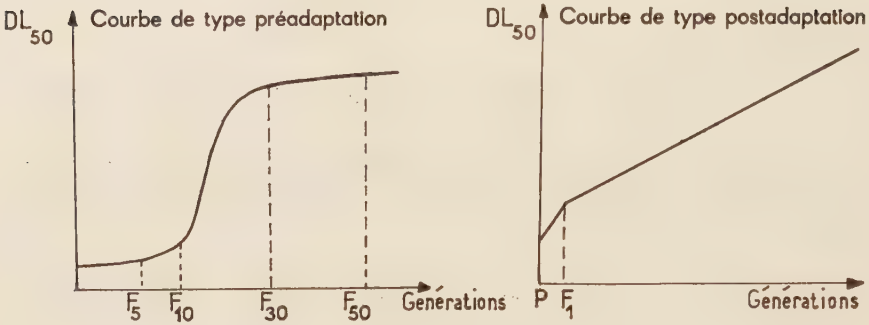
3° L'apparition rapide des phénomènes de résistance et l'augmentation lente et continue de la résistance (voir courbe, *Tableau XII*).

4° La faible persistance des phénomènes de résistance après cessation du contact avec l'insecticide : même en invoquant l'hérédité cytoplasmique, on ne peut guère supposer une résistance de cet ordre durant plus de 8 à 10 générations.

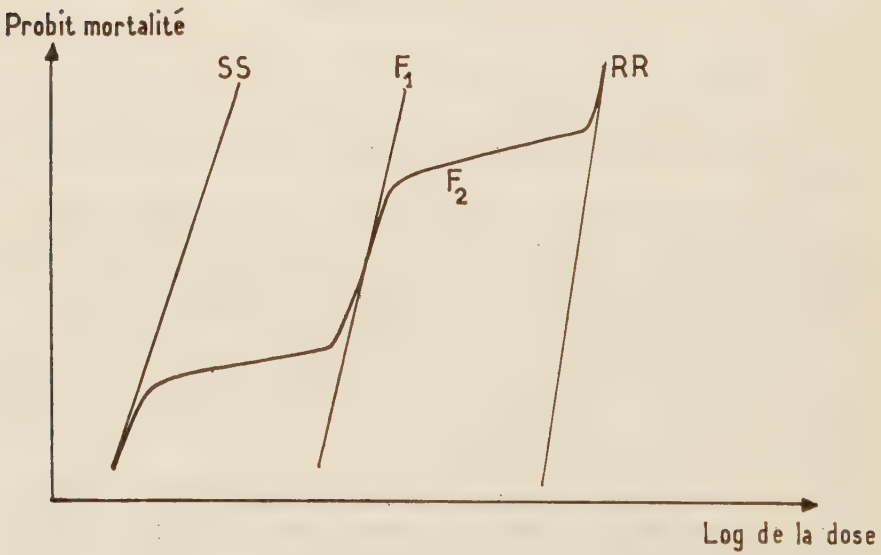
Il est évident que rares sont les souches qui, élevées en laboratoire, se conforment à l'un ou l'autre schéma de façon parfaite, aussi nous semble-t-il plus intéressant d'éviter de discuter le problème dans cet aspect quelque peu négatif et de considérer directement les apports et la valeur explicative de chaque théorie.

TABLEAU XII

A) Evolution de la DL_{50} au cours des générations



B) Lignes de régression dose/mortalité parentales, F_1 et F_2 dans le cas d'une résistance monofactorielle intermédiaire



III. — ETUDE GENETIQUE DE LA RESISTANCE (préadaptation)

A. — Les méthodes d'étude

1) Etude des droites de régression dose-mortalité

Prenons le cas simple d'une résistance monofactorielle : après une longue sélection en laboratoire, il est impossible d'accroître encore la résistance de la souche ; il est donc normal de supposer cette souche homozygote RR pour le caractère de résistance ; son croisement avec la souche pleinement sensible SS nous donne :

P	SS	x	RR
F_1		SR	
F_2	SS,	SR-SR,	RR

On peut, à l'aide de dosages discriminatifs, établir l'hétérogénéité de la F_2, ce qui va se traduire par des points d'inflexion de la courbe dose-mortalité (voir *Tableau XII*).

Cette technique permet donc d'établir le caractère dominant intermédiaire ou récessif de la résistance (grâce à la droite de régression dose mortalité de la F_1) et le nombre de facteurs génétiques en cause. Il est évident que cette méthode n'est satisfaisante que si un ou deux facteurs sont en cause. La technique dans ce cas est assez précise pour fournir la preuve du caractère général de la résistance, mais lorsque trois facteurs ou plus sont en jeu, le nombre de points d'inflexion s'accroît, les auteurs établissent alors les courbes théoriques que l'on devrait obtenir dans les divers cas de résistance plurifactorielle, récessive, intermédiaire, dominante et établissent la concordance entre l'une de ces courbes théoriques et la courbe réelle. La méthode, dans ce cas-là, est plus aléatoire et ne fournit guère qu'une présomption.

2) Utilisation des mutants marqueurs

La découverte et la sélection chez la mouche domestique et les moustiques de caractères morphologiques strictement récessifs a permis de marquer de façon certaine tel ou tel groupe de liaison (marqueurs génétiques) et de voir à quel groupe de liaison appartient le facteur de résistance à tel ou tel insecticide par exemple.

Chez la mouche domestique, le croisement d'une souche DDT-R avec une souche sensible marquée par le caractère stubby wings (stw) sur le groupe de liaison II va donner en F_2 25 % d'individus marqués par le caractère stw et l'on s'aperçoit que seul ces individus sont pleinement sensibles au DDT ; on peut donc en déduire que le facteur de résistance au DDT se trouve sur le groupe de liaison II.

L'intérêt de cette étude est d'une part de permettre l'isolement de tel ou tel mécanisme de résistance (en effet, à tel mode de résistance physiologique correspond tel facteur génétique) et de comprendre comment ces divers mécanismes s'associent pour participer à la résistance d'une souche. La génétique apporte enfin l'explication de certaines résistances croisées. Envisageons maintenant l'étude par espèce.

B. — Génétique de la résistance chez la mouche domestique

La découverte précoce de marqueurs génétiques a permis dans cette espèce une étude approfondie, les marqueurs les plus employés sont : ali curve (ac), arista pedia (ar), stubby wings (stw), brown body (bwb), ochre eye (ocra). Nous utilisons ici la numérotation Wagoner qui numérote les autosomes de I à V ; voici la correspondance avec le système Hiroyoshi (dans le système Hiroyoshi, le groupe de liaison portant le sexe a le numéro 1).

Wagoner	I	II	III	IV	V
Marqueurs génétiques	ac	ar stw	bwb	—	ocra
Hiroyoshi	6	5	2	4	3

1) La résistance au DDT

La publication de Grigolo et Oppenoorth (1966) [173] résume assez bien nos connaissances à ce sujet. Sur le groupe de liaison (GL) II se trouve le facteur qui commande la déhydrochlorhydration ; ce gène présente plusieurs allèles, puisque la capacité d'inactivation par la mouche *in vivo* peut varier de 0,6 µg/heure pour les souches les plus sensibles à 180 µg/h pour les souches les plus résistantes, avec de nombreuses souches intermédiaires. Le gène de résistance au

knock down kdr ou kdr 0, car suivant les souches sa localisation sur le GL III varie, seul il retarde le knock down sans modifier de façon appréciable la mortalité, mais il apparaît évident qu'en association avec dhl, il procure une résistance élevée, car il donne le temps d'intervenir au mécanisme de dégradation du DDT, lors d'intoxication grave. Par ailleurs, ce facteur confère une tolérance à l'O-chloro-DDT, au Dilan et aux pyréthrines [170]. On ne sait trop au juste comment intervient ce facteur. Deux hypothèses ont été avancées : pénétration retardée et insensibilité du système nerveux. Enfin, un autre facteur dominant se trouve sur le GL V, la résistance conférée est vaincue par le sésamex ; il semble donc que ce facteur commande l'activité microsomale (et la formation de kelthane ?).

2) La résistance au lindane

Elle est signalée comme dépendant surtout du GL V et accessoirement des GL I, II et III [222].

3) La résistance aux cyclodiènes

Tous les auteurs sont d'accord pour la considérer comme monofactorielle intermédiaire, ce facteur (dld) se trouve sur le GL IV. Certains auteurs signalent un autre facteur intermédiaire retardant la pénétration, jouant un rôle très secondaire [184]. Signalons aussi que l'époxidation (ox) est monofactorielle (GL II) et se trouve à une valeur d'enjambement de 32 U de Dhl et de 8 U de stw [104].

4) Résistance aux naphtalènes

Certaines souches de laboratoire présentent une résistance aux vapeurs de naphtalène ($TL_{50} \times 10$). Trois facteurs sont responsables de la résistance [188] : l'un sur le GL II donne une activité microsomale accrue (accroissement des métabolites hydroxylés du naphtalène); l'autre sur le GL III procure une pénétration retardée, tandis que sur le GL V un facteur additif de nature indéterminée participe à la résistance.

5) Résistance aux organophosphorés

Bien étudiée par Sawicki et Farnham (1968 *b*) avec le diazinon sur la souche multirésistante SKA. Un facteur important du GL II (ali) est responsable de l'activité phosphatasique accrue des souches résistantes. On a remarqué que les souches résistantes possédaient en

même temps une activité aliestérasique faible : la moitié de celle des souches sensibles [6] (l'aliestérase étant une enzyme non spécifique hydrolysant de nombreux esters aliphatiques et aromatiques simples, inhibée par les OP). Le caractère « low aliesterase » étant indissociablement lié au caractère résistance aux OP, a été alors émise la théorie de l' « aliestérase mutante » [5] : le gène sauvage « aliestérase » est remplacé par un allèle responsable du caractère « low aliesterase » et activité phosphatasique accrue.

Récemment, Lewis (1969) [115] a montré que ce facteur ali était responsable de la déséthylation du diazinon et du diazoxon dans la fraction soluble des homogénats de *Musca domestica,* cette déséthylation étant bloquée par le TBTP qui est censé inhiber les phosphatases.

Le facteur ali semble être aussi responsable de la résistance croisée au malathion chez les souches sélectionnées au diazinon ou au parathion [150].

Un deuxième facteur sur le GL V (ses) commande l'activité microsomale accrue des souches résistantes (ce mécanisme est inhibé par le sésamex) et qui, comme nous l'avons vu, est responsable aussi de la résistance au DDT.

Sur la GL III, un facteur (pen) retarde la pénétration du toxique, incapable tout seul de modifier la DL_{50} ; en association avec les deux facteurs précédents, il se révèle efficace.

Le facteur ali se révèle le plus important ; vient ensuite (ses) et enfin (pen) [185].

6) Résistance aux carbamates

Les études les plus récentes concernant le Baygon [221] font état de trois facteurs responsables de la résistance : l'un sur le GL II lié à une activité microsomale accrue *in vitro* avec addition de $NADPH_2$ et donnant naissance au N hydroxyméthyl Baygon, à l'O Depropyl Baygon et au 5 hydroxy Baygon ; un second du GL V vraisemblablement lié à une activité oxdative accrue, et un troisième sur le GL III de nature inconnue. La résistance à l'Isolan de la souche Isolan R [167] dépend essentiellement d'un facteur du GL II, tandis que la souche suédoise Fc, sélectionnée par les OP, doit sa résistance croisée au carbaryl, à des facteurs des GL II, III et V, le facteur en V étant inhibé par le sésamex et celui en II étant à la fois bloqué par les inhibiteurs de la phosphatase et les inhibiteurs de l'activité microsomale (ce qui laisse supposer que les facteurs ali et ox interviennent).

7) La résistance au tributylin chloride (TBTC)

Elle est le fait d'un facteur incomplètement récessif du GL III responsable d'une pénétration retardée [90, 170].

En conclusion, le tableau ci-dessous (*Tableau XIII*) résume assez bien les différents facteurs génétiques de résistance que l'on peut rencontrer chez la mouche domestique.

TABLEAU XIII

Facteurs génétiques de résistance aux insecticides

Groupe de liaison	*Facteur génétique*	*Mode d'action*	*Conséquences*
GL I	—	—	—
GL II	*ox*	Oxydation, hydroxylation par le système microsomal dépendant du $NADPH_2$	Epoxidation des cyclodiènes ; résistance (R) aux naphtalènes, aux OP, aux carbamates
	dhl	Action de la déhydrochlorhydrase	R : DDT et analogues déhydrochlorhydrables
	ali	Activité phosphatasique	Résistance aux OP
GL III	*kdr* et *kdrO*	Knock down retardé	R : DDT O-chloro DDT Dilan et Métaxychlor
	pen	Pénétration retardée	R : OP, naphtalène TBTC, carbamates
GL IV	*dld*	Insensibilité du SN ?	R : dieldrin et cyclodiènes
GL V	*ses*	Oxydation, hydroxylation par le système microsomal inhibé par le sésamex	R : DDT et analogues, OP, carbamates

Ce tableau ne constitue qu'une approximation ; en particulier, l'on ne sait pas exactement s'il y a sur le GL III un ou plusieurs facteurs responsables de la pénétration retardée. Il semble bien, vu les spectres de résistance croisée, qu'il n'y ait qu'un facteur unique de pénétration. Certains auteurs [170] avancent même comme probable

l'identité des facteurs kdr et pen, ce qui constitue une contradiction à l'hypothèse selon laquelle le facteur kdr induirait peut-être une insensibilité du SN et une contradiction à l'hypothèse de Gérolt [68], selon laquelle la pénétration des organochlorés différerait de façon fondamentale de la pénétration des autres insecticides.

Ce tableau donne, d'autre part, l'explication de certaines résistances croisées ; en particulier, il explique chez la souche SKA sélectionnée au diazinon, la persistance d'une résistance au DDT. Le facteur ses procure en effet une résistance aux OP, au DDT et aux carbamates : par la dégradation du DDT en kelthane, par hydroxylation des carbamates et en métabolisant aussi les OP. Les deux composés issus de la dégradation n'ont pu être identifiés [115].

C. — « Drosophila melanogaster »

L'étude de cette espèce présente un intérêt théorique : tout d'abord, un seul gène pleïotropique situé sur le chromosome II est responsable (du moins dans les souches japonaises) de la résistance à de nombreux insecticides ; ensuite, c'est le seul cas de corrélation négative entre deux insecticides : la mutation (a) entraîne une résistance au DDT, au lindane, au Sevin, au parathion et aux naphtalènes [143, 106], et une sensibilité élevée à la phénylthiourée, tandis que le mutant a^+ est résistant à la phénylthiourée et sensible aux autres insecticides déjà cités. Ce phénomène, d'un très grand intérêt théorique pour la lutte contre les insectes vecteurs, s'est malheureusement révélé être une exception. Le locus de ce gène est parfaitement connu : + 64,5 ou + 66 ; ce gène est responsable de la dégradation du DDT en kelthane [218], ce qui laisse supposer que peut-être ce gène doit son pleïotropisme à son activité microsomale accrue. Sur le chromosome III au locus 49-50, un gène est responsable de la résistance à la nicotine (et accessoirement à la phénylthiourée).

D. — Les moustiques

Ce sont des espèces à trois chromosomes : un chromosome sexuel GL I et deux autosomes GL II et GL III. Les travaux sont moins avancés, la découverte des mutants marqueurs ayant été plus tardive.

1) « Ædes ægypti »

Bien que, du fait des variations individuelles, les doses discriminatives soient très difficiles à établir, la résistance au DDT semble monofactorielle et se trouve sur le GL II, ainsi que le facteur de résistance au dieldrin. Klassen et Brown (1964) [107] ont établi les valeurs d'enjambement avec des mutants marqueurs du GL II :

La résistance aux OP semble dépendre de facteurs multiples qui sont pour le malathion localisés aux GL II et III [28].

2) « Culex pipiens fatigans »

La résistance au DDT est monofactorielle et se trouve avec le GL II à 19 unités d'enjambement du caractère yellow larva (tandis que la résistance au dieldrin, monofactorielle et partiellement dominante, appartient au GL III (à 35 U de clubbed palpi) [213]. La résistance au malathion est autosomale, monofactorielle, partiellement dominante [225]. La résistance au fenthion est due à un facteur principal légèrement récessif du GL II à 40 U de ru (ruby eye) [46].

3) « Culex tarsalis »

Son faible niveau de résistance (R = 13) au malathion est dû à un facteur autosomal partiellement dominant responsable d'une activité carboxyestérasique plus élevée [120].

4) Genre anophèles

Davidson et Mason (1963) [42] ont montré que la résistance au dieldrin était monofactorielle dominante et autosomale chez les espèces suivantes : *An. albimanus, An. pharoensis, An. gambiæ* Giles, *An. sundaïcus, An. stephensi, An. quadrimaculatus.* On peut supposer que ces gènes sont homologues chez les diverses espèces, du fait que les doses discriminatives sont sensiblement les mêmes et que la résistance dans toutes les espèces est très forte vis-à-vis de l'aldrin, forte pour le dieldrin et moyenne pour l'endrin. Pour *An. quadrimaculatus,* le facteur de résistance au dieldrin appartient au GL III [60].

La résistance au DDT est aussi monofactorielle, autosomale et récessive pour *An. quadrimaculatus, An. albimanus, An. sundaïcus,* partiellement dominante pour *An. pharoensis,* et dominante pour *An. stephensi* [42].

E. — La blatte germanique

La résistance au dieldrin est due à deux facteurs indépendants dont l'un est sensible au sésamex et l'autre insensible [123]. Par ailleurs, les facteurs de résistance au DDT et au dieldrin sont indépendants.

F. — La tique des bovins (« Boophilus microplus »)

La résistance au DDT, au dieldrin et aux OP est monofactorielle [64, 65, 66], incomplètement récessive pour le DDT, complètement dominante pour le dieldrin, incomplètement dominante pour les OP. En outre, dans les souches étudiées, le facteur de résistance aux OP est indissociablement lié au caractère insensibilité de l'acétylcholinestérase [67].

G. — Conclusion

Cette revue rapide des apports de la théorie génétique montre bien la généralité du phénomène préadaptatif ; il y a lieu toutefois de noter que la théorie génétique ne donne pas une explication satisfaisante de la résistance de la mouche au lindane (peut-être faute de travaux approfondis) et des faibles niveaux de résistance observés chez les moustiques à l'égard des carbamates et des OP. Dans les deux cas, les généticiens parlent de résistance plurifactorielle et nous avons vu que, dans ce cas-là, la technique utilisée n'apporte aucune certitude ; de plus, pour les moustiques, l'étendue du spectre de résistance ne plaide pas en faveur d'une résistance génétique (voir « Effets inductifs »).

De façon plus générale, la théorie de la préadaptation a du mal à expliquer l'apparition extrêmement rapide de la résistance dans certains cas : l'on n'observe pas le temps de latence théorique nécessaire à la concentration des gènes de résistance dans la population.

On peut lui reprocher aussi de ne pas expliquer le retour parfois rapide à la sensibilité (en laboratoire surtout, car fréquemment sur le terrain la persistance de la résistance est très bonne, comme nous l'avons vu). Dans le cas d'une résistance simple monofactorielle (comme pour le dieldrin), par sélection on arrive pratiquement à une souche homozygote à près de 100 % pour le caractère de résistance, d'où en théorie une persistance très importante de la résistance lorsque l'on arrête l'application du toxique. Les tenants de la théorie génétique admettent que le retour rapide à la sensibilité est dû à ce que, d'une façon ou d'une autre, les individus porteurs du ou des gènes de résistance sont désavantagés par rapport aux individus sensibles, en particulier ont un potentiel reproducteur réduit ; il y aurait alors à la suppression de la pression de sélection par l'insecticide une sélection à rebours, les très rares individus hétérozygotes étant plus prolifiques remplaceraient les résistantes, d'où retour progressif au type sensible. Il faut bien dire que les recherches en ce domaine donnent d'abord des résultats contradictoires suivant les souches et qu'ensuite le potentiel biotique des souches résistantes est fréquemment normal, parfois réduit, mais aussi parfois augmenté ; on ne peut donc en tirer une explication générale du retour à la sensibilité en laboratoire.

IV. — LA POSTADAPTATION

Pour établir de façon satisfaisante la postadaptation, il faut supprimer toute pression de sélection, donc donner des doses strictement sublétales d'insecticide, mais rares sont les travaux répondant à ce critère.

A. — Cas de résistance de type postadaptatif

1) Résistance de la mouche domestique au DDT

Jonhston et coll. (1954) [95] considèrent que la souche Orlando sélectionnée par le DDT doit sa résistance à un phénomène cytoplasmique car, en l'absence d'insecticide, la résistance tombe brutalement (en 19 générations), mais s'accroît à nouveau lorsque l'on réinstalle la « pression de sélection ».

Les travaux de l'école russe, récemment résumés [43], montrent que la sélection en laboratoire avec des doses strictement sublétales de DDT amène successivement une tolérance accrue, puis une exacerbation de la sensibilité et enfin l'établissement d'une résistance progressivement croissante. Parallèlement à l'apparition de la résistance, on note des troubles de la reproduction : troubles de l'oogénèse et mortalité anormalement élevée des stades préimaginaux, ces troubles disparaissant une fois la résistance installée. Par ailleurs, sur le terrain, des observations similaires sont faites : les troubles de l'oogénèse apparaissent les troisième et quatrième années de traitement, et la résistance s'établit la quatrième et cinquième année ; ce qui prouve que cette adaptation au toxique jouerait un rôle sur le terrain. Citons enfin Beard (1965) [8] qui, en administrant *per os* des doses de DDT n'entraînant pas de mortalité, observe une sensibilité diminuée dans la descendance, alors que les femelles traitées restent pleinement sensibles, ce qui semble indiquer une hérédité cytoplasmique.

2) Résistance de la mouche domestique au lindane

De même que pour le DDT, la suppression de la sélection par le lindane et le dieldrin entraîne un retour rapide à la sensibilité, tandis que la réexposition au toxique procure un accroissement très rapide de la résistance [18].

Examinons maintenant les travaux de Ramade (1968) [172]. Cet auteur prend tout d'abord toutes les précautions nécessaires pour que les doses de lindane (badigeon insecticide sur les parois des cages) restent strictement sublétales : il arrive en quelques 185 générations à un niveau de résistance $\frac{DL_{50}\ R\ INA}{DL_{50}\ S\ INA} = 114$ par un accroissement progressif de la résistance. De plus, pour éliminer toute sélection, il contrôle l'identité des potentiels biotiques des souches résistantes et sensibles (les gènes de résistance au lindane, dans l'hypothèse génétique, peuvent conférer par exemple une plus grande prolificité et il se réaliserait alors une sélection sans mortalité) : la fécondité exprimée en adultes viables/femelle, le poids des pupes, la durée de vie larvaire et la longévité des mouches INA-R et INA-S sont identiques. En outre, l'auteur établit l'adaptation physiologique au toxique durant la vie de la mouche : à la F_{90} et la F_{180}, il isole deux lots, l'un traité au lindane à la dose habituelle, l'autre élevé sans lindane ; le pourcentage de knock down sur des femelles de huit jours, avec des doses de 10 $\mu g/cm^2$, mesurée à des inter-

valles de temps réguliers, montre la résistance plus élevée des individus traités au lindane ; à la F_{173}, l'auteur, avec le même protocole, mesure la DL_{50} : s'il y a contact avec le lindane, $DL_{50} = 4{,}74\ \mu g \pm 0{,}9\ \mu g$, s'il n'y a pas eu contact, $DL_{50} = 3{,}67\ \mu g \pm 0{,}19\ \mu g$.

Il semble aussi que le niveau de résistance acquis à une génération se transmette à la suivante. L'auteur le montre par le protocole d'expérimentation suivant : les femelles de la souche INA-R sont élevées sans lindane de l'émergence au cinquième jour ; on prélève les œufs au cinquième jour ; à partir du dixième jour, on expose les femelles à des doses de lindane de 0,75 $\mu g/cm^2$ et l'on fait un prélèvement de la ponte au vingtième jour. Le pourcentage de mortalité est significativement moins important chez les individus issus de la deuxième ponte.

Age des parents	*Lots testés*	*% de mortalité en fonction de la dose*					
		1 µg	2 µg	3 µg	4 µg	5 µg	10 µg
5 jours	F_1 S	16	37	60	68	80	
	F'_1 S (témoin)		12,5	50	72	82	90
20 jours	F_1 R	0	8	32	54	78	
	F''_1 S (témoin)	12	66	80			

DL_{50} F_1 S = 2,6 µg/femelle

DL_{50} F_1 R = 4,1 µg/femelle

3) Les autres espèces (résistance au DDT)

Les travaux sont rares à ce sujet.

- *Nosopsyllus consimilis* [226] :

L'élevage en présence de doses sublétales de DDT (imprégnation du sable des cages par une solution alcoolique de DDT) détermine en 28 générations l'apparition d'une résistance larvaire (R = 8), la résistance des adultes restant beaucoup plus faible ; par ailleurs, l'accroissement de la prolificité important en présence de DDT peut masquer un phénomène de sélection génétique.

• *Culex pipiens fatigans* [247] :

On élève les adultes en présence de papiers imprégnés de DDT et les larves dans de l'eau additionnée de DDT en solution éthanolique, de façon à ce que les doses soient toujours à la limite de la mortalité décelable. Dans les deux souches ainsi formées, on note une perturbation de la reproduction se caractérisant globalement par une forte diminution de la fécondité. La résistance d'une souche déjà résistante se trouve augmentée faiblement, tandis qu'une souche sensible présente un accroissement considérable de la résistance :

Adultes :	SR	LT_{50} X 2 (environ)
	SS	LT_{50} Parents = 1,1 % pendant 1 h
		F_6 = 4,0 % pendant 4 h
Larves :	SS	LC_{50} X 300 en F_6-F_7

B. — Problèmes posés par la persistance de la résistance

Une adaptation physiologique simple, en effet, n'est pas transmissible en principe, et Ramade (1968) [172] est bien obligé d'admettre que la régression de la résistance de la souche INA-R est lente : lorsqu'il arrête le traitement au lindane à la génération F_{87}, le retour à la sensibilité totale, en se basant sur la DL_{50}, demande 60 générations, tandis qu'à la F_{139}, il faut 72 générations. On est donc obligé de faire appel à un phénomène d'hérédité cytoplasmique pour expliquer la persistance de la résistance ; or, jusqu'à présent, nous n'avons qu'un début de preuve de cette hérédité : la résistance chez *Clamydomonas* à la streptomycine [180] en est un cas bien connu, mais, chez les insectes, le seul indice que nous possédons est donné par les croisements des souches sensibles et résistantes ; si le croisement femelle sensible-mâle résistant donne des individus moins résistants que le croisement femelle résistante-mâle sensible, on est en droit de penser à un apport cytoplasmique éventuel dû à l'ovule s'ajoutant à une résistance chromosomique. Le fait a été observé avec le DDT sur *Musca domestica* [166] et sur *Blatella germanica* [39].

C. — Les phénomènes inductifs

On peut définir l'induction comme étante due à l'administration répétée de divers agents chimiques à un animal soit *per os*, soit par voie parentérale, et ayant pour effet d'accroître le métabolisme oxy-

datif, hydroxylatif de la fraction microsomale des cellules. L'inducteur peut être de nature extrêmement variable : benzopyrène, hexobarbital... ; de façon générale, les insecticides (organochlorés surtout) sont de bons inducteurs.

Cette induction va avoir deux effets : d'abord une modification des infrastructures cellulaires (la membrane externe lisse des microsomes s'épaissit de façon considérable ; ensuite, en accroissant l'activité microsomale qui, comme nous l'avons vu, est un mécanisme relativement peu spécifique, il va y avoir stimulation du métabolisme oxydatif non seulement vis-à-vis du produit administré, mais aussi à l'égard d'autres composés (ce que des auteurs ont appelé induction croisée). Par exemple, l'administration de chlordane *per os* au rat va stimuler la dégradation du chlordane, de l'hexobarbital, de la chlorpromazine et de l'aminopyrine [80]. Ce phénomène, bien connu chez les Mammifères, a été peu étudié chez l'insecte, où pourtant le phénomène présente une valeur explicative pour de nombreuses résistances et résistances croisées de faible ampleur dont la nature génétique paraît douteuse (chez les moustiques en particulier).

Citons les travaux réalisés en ce sens. L'administration de faibles doses de DDT, de dieldrin à une souche de mouches Hella S [36] induit une activité accrue *in vitro* des fractions cellulaires suivantes : noyaux, mitochondries, microsomes (l'accroissement de l'activité étant mesuré par l'augmentation du taux d'ARN et de la synthèse des protéines). Par ailleurs, l'administration de doses sublétales de DDT ou dieldrin à une autre souche résistante au DDT donne des individus dont les homogénats *in vitro* dégradent sensiblement plus les insecticides suivants : aldrin, allethrin, propoxur, DDT et diazinon [169].

	% de substrat dégradé en 30 mn par l'homogénat				
	Aldrin	Allethrin	Propoxur	DDT	Diazinon
Témoin	37	40	14	1,8	11
DDT à 1 000 ppm dans la ration .	54	57	17	3,4	16
Dieldrin à 1 000 ppm dans la ration	71	71	21	2,5	17

V. — CONCLUSION

On peut dire que si la nature de la résistance est bien souvent génétique, l'adaptation physiologique joue certainement un rôle encore mal défini, ne serait-ce que comme mécanisme additionnel que l'on aurait tort de négliger. En effet, très fréquemment, la réversion de la résistance se traduit au départ, juste après cessation du traitement insecticide, par une chute brutale de la résistance, celle-ci s'établissant ensuite en plateau. Le phénomène a été observé pour les mouches, les blattes et les tiques [100] et s'explique parfaitement si l'on admet qu'adaptation physiologique et résistance génétique participent ensemble à la résistance.

La postadaptation joue sur le terrain un certain rôle car, apparaissant rapidement dans les premiers temps de l'utilisation de l'insecticide, elle protège les insectes le temps nécessaire à l'apparition de la résistance génétique.

Remarquons encore une fois l'importance de l'activité microsomale : qu'il s'agisse de résistance génétique ou de phénomènes inductifs, son caractère peu spécifique présente toujours le danger d'une résistance croisée qui peut rendre rapidement inefficaces sur le terrain les nouveaux insecticides synthétisés jour après jour.

CONCLUSION GENERALE

Cette étude nous a permis de nous rendre compte de la complexité et de l'étendue du phénomène de résistance ; nous voudrions maintenant souligner les immenses services rendus par les insecticides organiques depuis vingt ans : ils ont permis de sauver des millions de vies en limitant la transmission de maladies graves (paludisme, trypanosomiases).

Mais les experts sont maintenant unanimes à reconnaître, d'une part le danger que représente l'accumulation de produits très stables dans la biosphère (le DDT est ici particulièrement visé), d'autre part les limites de ces produits : il n'existe pas de cas où les insecticides puissent à eux seuls assurer l'éradication définitive d'un vecteur (du fait de la résistance, du fait de l'existence de réservoirs où l'insecte vecteur ne peut être atteint).

On doit donc, à l'avenir, développer d'autres méthodes de lutte et les employer rationnellement. Il faut envisager, en plus de la lutte chimique (insecticides, chimiostérilisants), la lutte génétique (libération de mâles stériles, de femelles à génome transloqué), la lutte « biologique » (destruction des habitats, des niches écologiques, développement d'espèces prédatrices, des agents pathogènes).

Il faut aussi apprendre à connaître l'ennemi et le milieu dans lequel il évolue (c'est ici que l'écologie a une place prépondérante), de façon à frapper aux moments critiques de son cycle biologique avec le ou les moyens adéquats.

Vu, le Directeur :
FLORIO

Vu, le Président de Thèse :
ROUX

Vu, le Rapporteur :
BRIZARD

Président de l'Université de Toulouse :
LARENG

BIBLIOGRAPHIE

1. Abedi (Z.H.) et Brown (A.W.A.) (1961). — Peritrophic membrane as vehicle for DDT and DDE excretion in *Ædes ægypti larvæ*. (*Ann. Ent. Soc. Am.*, **54**, pp. 539-542.)

2. Agosin (H.), Michoeli (D.), Miskus (R.), Nagasawas et Hoskins (W.H.) (1961). — A new DDT metabolizing-enzyme in the german cockroach. (*J. econ. Ent.*, **54**, pp. 340-342.)

3. Ansari (J.A.) et Riaz (N.) (1965). — Temperature coefficient of housefly resistant to insecticides. (*Botyu Kagaku*, **30**, pp. 105-108.)

4. Ansat (S.A.), Perti (S.L.) et Agawal (P.N.) (1967). — Variations in body weight of mosquitoes in relationship mith susceptibility to insecticides. (*Labdev. J. Sci. Technol.*, **5**, pp. 72-73.)

5. Asperen (Van K.) (1964). — Biochemistry and genetics of esterases in houseflies (*Musca domestica*) with special reference to the development of resistance to organophosphorus compounds. (*Ent. exptl. and appl.*, **7**, pp. 205-214.)

6. Asperen (Van K.) et Oppenoorth (F.J.) (1959). — Organophosphate resistance and esterase activity in houseflies. (*Ent. exptl. and appl.*, **2**, pp. 48-57.)

7. Aziz (S.A.), Metcalf (R.L.) et Fukuto (T.R.) (1969). — Physiological factors influencing the toxicity of carbamate insecticides to insects. (*J. econ. Ent.*, **62**, pp. 318-324.)

8. Beard (R.L.) (1965). — Ovarian suppression by DDT and resistance in the housefly (*Musca domestica* L). (*Ent. exptl. and appl.*, **8**, pp. 193-204.)

9. Becht (G.) (1958). — Influence of DDT and lindane on chordotonal organs in the cockroach. (*Nature*, **181**, pp. 777-779.)

10. Bell (J.D.) (1968). — Patterns of cross resistance to organophosphates and carbamates in *Musca domestica*. (*Bull. of ent. Research*, **58**, pp. 137-148.)

11. Bell (J.D.) et Busvine (J.R.) (1967). — Synergism of organophosphate in *Musca domestica* and *Chrysomia putoria*. (*Entomologia exptl. and appl.*, **10**, pp. 263-269.)

12. Bend (J.R.), Holder (G.M.), Protos (E.) et Ryan (A.J.) (1970). — The metabolism of carbaryl in the cattle tick *Boophilus microplus*. (*Aust. J. Biol. Sci.*, **23**, pp. 361-367.)

13. Bot (J.) (1952). — The action of DDT, hexachlorocyclohexane, chlordane and toxaphene. (*Documenta Med. Geograph. and Trop.*, **4**, pp. 57-70.)

14. Bradbury (F.R.) (1957). — Absorption and metabolism of BHC in susceptible and resistant houseflies. (*J. Sci. Fd. Agric.*, **8**, pp. 90-96.)

15. Bradbury (F.R.) et Standen (H.) (1959). — Metabolism of BHC by resistant flies of *Musca domestica*. (*Nature*, **183**, pp. 983-984.)

16. Bransby-Williams (W.R.) (1965). — Effects of pollution on the susceptibility to larvidides of *Culex pipiens fatigans*. (*Bull. Wld. Hlth. Org.*, **33**, pp. 735-737.)

17. Bransby-Williams (W.R.) (1967). — Bromophos and bromophosethyl as larvicides against *Culex pipiens fatigans* (Wied) in clear and polluted water. (*E. Afr. Med. J.*, **44**, pp. 205-208.)

18. Bridges (R.G.) et Cox (J.T.) (1959). — Resistance of houseflies to γ BHC and Dieldrin. (*Nature*, suppl., **184**, pp. 1740-1741.)

19. Brooks (G.T.) (1960). — Mechanism of resistance of the adult housefly (*Musca domestica*) to cyclodiene insecticides. (*Nature*, **186**, pp. 96-98.)

20. Brooks (G.T.) (1968). — Mechanisms of resistance to chloro hydro? carbon insecticides. (*Wld. Rev. Pest. Contr.*, **7**, pp. 127-133.)

21. Brooks (G.T.) et Harrisson (A.) (1963 *a*). — Relations between structure metabolism and toxicity of the cyclodiene insecticides. (*Nature*, **198**, pp. 1169-1171.)

22. Brooks (G.T.) et Harrisson (A.) (1963 *b*). — Metabolism and toxicity of the « cyclodiene » insecticides. (*Biochem. J.*, **87**, 5 P, pp. 5-6.)

23. Brooks (G.T.) et Harrisson (A.) (1964 *a*). — The metabolism of some cyclodiene insecticides in relation to dieldrin resistance in the adult housefly *Musca domestica* (L.). (*J. Insect. Physiol.*, **10**, pp. 633-641.)

24. Brooks (G.T.) et Harrisson (A.) (1964 *b*). — The effect of pyrethrin synergists especially sesamex on the insecticidal potency of hexachlorocyclopentadiene derivatives (« cyclodiene insecticide ») in the adult housefly *Musca domestica*. (*Biochem. Pharmacol.*, **13**, pp. 827-840.)

25. Brown (A.W.A.) (1959). — Resistance des arthropodes aux insecticides. (*Monographie n°* 38, Organisation mondiale de la Santé, Genève).

26. Brown (A.W.A.) (1963). — Insect pathology. Vol. I. (Academic Press New York and London, E.A. Steinhaus edit.)

27. Brown (A.W.A.) (1964). — Insecticide resistance research on *Ædes ægypti*. (*Mosquito News*, **24**, pp. 402-406.)

28. Brown (A.W.A.) et Abedi (Z.H.) (1960). — Cross resistance characteristics of a malathion tolerant strain developed in *Ædes ægypti*. (*Mosquito News*, **20**, pp. 118-124.)

29. Brown (A.W.A.), Tadano (T.) et Kimura (T.) (1965). — Development, biochemistry and genetics of insecticide resistance in *Culex fatigans*. (*Bull. ent. Soc. Am.*, **11** (3), p. 157.)

30. Bull (D.L.) et Lindquist (D.A.) (1966). — Metabolism of (3 OH, N methylciscrotonamide, dimethylphosphate) Azodrin by insects and rats. (*J. Agr. Food Chem.*, **14**, pp. 105-111.)

31. Burchfield (H.P.) et coll. (1953). — Improved methods for reading larvae of *Ædes ægypti* (L) for use in insecticide bioassay contrib. (*Boyce-Thompson Inst.*, **17**, pp. 57-58.)

32. Burt (P.E.) et Lord (K.A.) (1968). — The influency of penetration distribution sorption and decomposition on the poisoning of the cockroach *Periplaneta americana* treated tropically with diazoxon. (*Entomologia exp. and appl.*, **11**, pp. 55-67.)

33. Busvine (J.R.) (1968). — Cross and multiple resistance in mosquitoes. (*Cah. Orstom Ser. Ent. med.*, **6**, pp. 215-219.)

34. Busvine (J.R.) et Harrisson (C.M.) (1953). — Tests for insecticide resistance in lice, mosquitos and houseflies. (*Bull. ent. Res.*, **44**, pp. 729-738.)

35. Casida (J.E.), Augustinsson (K.B.) et Jonsson (G.) (1960). — Stability, toxicity and reaction mechanism of certain carbamate insecticides. (*J. econ. Ent.*, **53**, pp. 205-212.)

36. Chung, Lin (Y.D.) et Brown (R.W.) (1968). — Effect of DDT and dieldrin on RNA and protein synthesis in subcellular fractions of Hella S cells. (*J. Agr. Food Chem.*, **18**, pp. 298-299.)

37. Cochran (D.G.) (1955). — Differential susceptibility of the sexes and developmental stages of the american cockroach to several insecticides. (*J. econ. Ent.*, **48**, pp. 131-133.)

38. Cochran (D.G.) (1961). — Further studies on cross resistance in the german cockroach. (*Bull. Wld. Hlth. Org.*, **24**, pp. 557-561.)

39. Cochran (J.M.), Grayson (J.M.) et Levitan (M.) (1952). — Chromosomal and cytoplasmic factors in transmission of DDT resistance in the german cockroach. (*J. econ. Ent.*, **45**, pp. 997-1001.)

40. Colhoun (E.H.) (1959). — Acetylcholine in *Periplaneta americana* L : Acetylcholine in roaches treated with tetraethylpyrophosphate and DDT. (*Can. J. Biochem. and Physiol.*, **37**, pp. 259-272.)

41. Dale (W.E.), Gaines (T.B.), Wayland (J.M.) et Pearce (G.W.) (1963). — Poisoning by DDT : relation between clinical signs and concentration in rat brains. (*Science*, **142**, pp. 1474-1476.)

42. Davidson (G.) et Mason (G.F.) (1963). — Genetics of mosquitoes. (*Ann. Rev. of Ent.*, **8**, pp. 177-196.)

43. Derbeneva-Uhova (U.P.), Lineva (V.A.) et Drobozina (V.P.) (1966). — The development of DDT resistance in *Musca domestica* and *Protophormia terrænovæ*. (*Bull. Wld. Hlth. Org.*, **34**, pp. 939-952.)

44. Dinamarca (M.L.), Agosin (M.) et Neghme (A.) (1962). — The metabolic fate of ^{14}C DDT in *Triatoma infestans*. (*Exptl. Parasitol.*, **12**, pp. 61-72.)

45. Dorough (H.W.) et Casida (J.E.) (1964). — Nature of certain carbamate metabolites of the insecticide Sevin. (*J. Agr. Food. Chem.*, **12**, pp. 294-304.)

46. Dorval (Claire) et Brown (A.W.A.) (1970). — Inheritance of resistance to fenthion in *Culex pipiens fatigans* (Wied). (*Bull. Wld. Hlth. Org.*, **43**, pp. 727-734.)

47. Earle (N.W.) (1963). — The fate of cyclodiene insecticides administered to susceptible and resistant houseflies. (*J. Agr. Food Chem.*, **11**, pp. 281-285.)

48. Eaton (J.L.) et Sternburg (J.G.) (1967). — Uptake of DDT by the american cockroach central nervous system. (*J. econ. Ent.*, **60**, pp. 1699-1703.)

49. Ebeling (W.), Reierson (D.A.) et Wagner (R.E.) (1968 *a*). — The influence of repellency on the efficacy of blatticides. (*J. econ. Ent.*, **61**, pp. 751-761.)

50. Ebeling (W.), Reierson (D.A.) et Wagner (R.E.) (1968 *b*). — Influence of repellency on the efficacy of blatticides : IV. Comparison of four cockroach species. (*J. econ. Ent.*, **61**, pp. 1213-1219.)

51. Eldefrawi (M.E.) et Moskins (W.M.) (1961). — Relation of the rate of penetration and metabolism to the toxicity of the Sevin to three insect species. (*J. econ. Ent.*, **54**, pp. 401-405.)

52. Evans (E.S.) et Hansens (E.J.) (1968). — Effect of post treatment temperature on toxicity of insecticides to resistant and susceptible houseflies. (*J. econ. Ent.*, **61**, pp. 543-546.)

53. Fan (H.Y.), Cheng (T.H.) et Richards (A.G.) (1948). — The temperature coefficients of DDT action in insects. (*Physiol. Zool.*, **21**, pp. 48-59.)

54. Fay (R.W.), Baker (W.C.) et Grainger (M.M.) (1949). — Laboratory studies on the resistance of *Anopheles quadrimaculatus* to DDT and other insecticides. (*J. nat. Malar. Soc.*, **8**, pp. 137-146.)

55. Fine (B.C.), Godin (P.J.), Thain (E.M.) et Marks (T.B.) (1967). — Resistance to pyrethrins in a strain of houseflies *Musca domestica* (L) : the sorption of a synthetic ^{14}C Pyrethrin. (*J. Sci. Fd Agric.*, **18**, pp. 220-224.)

56. Flattum (R.F.) et Sternburg (J.G.) (1970 *a*). — Action of nicotine on neural synaptic transmission in the american cockroach. (*J. econ. Ent.*, **63**, pp. 62-67.)

57. Flattum (R.F.) et Sternburg (J.G.) (1970 *b*). — Release of sinaptically active material by nicotine in the central nervous system of the american cockroach. (*J. econ. Ent.*, **63**, pp. 67-70.)

58. Forgash (A.J.), Cook (B.J.) et Riley (R.C.) (1962). — Mechanisms of resistance in diazinon selected multiresistant *Musca domestica*. (*J. econ. Ent.*, **55**, pp. 544-551.)

59. Forgash (A.J.) et Hanssens (E.J.) (1967). — Resistance levels in diazinon pressured and non pressured polyresistant houseflies. (*J. econ. Ent.*, **60**, pp. 1241-1247.)

60. French (W.L.) et Kitzmiller (J.B.) (1964). — Linkage group in *Anopheles quadrimaculatus*. (*Mosquito News*, **24**, pp. 32-39.)

61. Georghiou (G.P.) (1962). — Resistance spectra of four carbamate resistant strains of the housefly after protracted selection pressure. (*J. econ. Ent.*, **55**, pp. 494-497.)

62. Georghiou (G.P.) (1966). — Distribution of insecticide resistant houseflies on neighbouring farms. (*J. econ. Ent.*, **59**, pp. 341-346.)

63. Georghiou (G.P.) et Metcalf (R.L.) (1961). — The absorption and metabolism of 3 isopropylphenyl-N-methyl carbamate by susceptible and carbamate selected strains of houseflies. (*J. econ. Ent.*, **54**, pp. 231-233.)

64. Georghiou (G.P.), Metcalf (R.L.) et Gidden (F.E.) (1966). — Selection of *Culex pipiens fatigans* for resistance to Baygon. (*Bull. Wld. Hlth. Org.*, **35**, pp. 691-708.)

65. Gerold (J.L.) et Laarman (J.J.) (1964). — Selection of some strains of *Anopheles artroparvus* with different behavioral responses to contacts with DDT. (*Nature*, **204**, pp. 500-501.)

66. Gerold (J.L.) et Laarman (J.J.) (1967). — Behavioral responses to contact with DDT in *Anopheles artroparvus*. (*Nature*, **215**, pp. 518-520.)

67. Gerolt (P.) (1965). — The fate of dieldrin in sects. (*J. econ. Ent.*, **58**, pp. 849-857.)

68. Gerolt (P.) (1969). — Mode of entry of contact insecticides. (*J. Insect Physiol.*, **15**, pp. 563-580.)

69. Gianotti (O.), Metcalf (R.L.) et March (R.B.) (1956). — The mode of action of aldrin and dieldrin in *Periplaneta americana* (L.). (*Ann. Ent. Soc. Am.*, **49**, pp. 588-592.)

70. Gil (L.), Fine (B.C.), Dinamarca (M.L.), Balays (I.), Busvine (J.R.) et Agosin (M.) (1968). — Biochemistery of insecticide resistance in *Musca domestica*. (*Ent. exptl. and appl.*, **11**, pp. 15-29.)

71. Grayson (J.M.) (1951). — Responses of the german cockroach to sublethal concentrations of DDT and benzene-hexachloride. (*J. econ. Ent.*, **44**, pp. 315-317.)

72. Green (L.R.) et Dorough (H.W.) (1968). — Housefly age as a factor in their response to certain carbamates. (*J. econ. Ent.*, **61**, pp. 88-90.)

73. Grigolo (A.) et Oppenoorth (F.J.) (1966). — The importance of DDT dehydrochlornase for the effect of the resistance gene kdr in the housefly *Musca domestica* L. (*Genetica*, **37**, pp. 159-170.)

74. Guneidy (A.M.) (1964). — Dieldrin resistance in a strain of *Ædes ægypti* from Puerto Rico. (*Bull. ent. Res.*, **55**, pp. 519-526.)

75. Guthrie (F.E.) (1950). — Holding temperature and insecticidal mortality : Blatella. (*J. econ. Ent.*, **43**, pp. 559-560.)

76. Hadaway (A.B.) et Barlow (F.) (1957). — The influence of temperature and humidity on the action of insecticides. (*Ann. Trop. Med. Parasit.*, **50**, pp. 438-443.)

77. Hadaway (A.B.), Barlow (F.) et Turner (C.R.) (1970). — The effect of particle size on the contact toxicity of insecticides to adult mosquitoes *Anopheles stephensi* (List). (*Bull. Ent. Res.*, **60**, pp. 17-21.)

78. Hamon (J.) et Garret-Jones (C.) (1963). — La résistance aux insecticides chez les vecteurs majeurs du paludisme et son importance opérationnelle. (*Bull. Wld. Hlth. Org.*, **28**, pp. 1-24.)

79. Harrisson (C.H.) (1952). — DDT resistance in an italian strain of houseflies. (*Bull. ent. Res.*, **42**, pp. 761-768.)

80. Hart (L.G.), Shultice (R.W.) et Fouts (J.R.) (1963). — Stimulatory effects of chlordane on hepatic microsomal drug metabolism in the rat. (*Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **5**, pp. 371-376.)

81. Heuvel (Van den M.J.) et Cochran (D.G.) (1965). — Cross resistance to organophosphorus compounds in malathion and diazinon resistant strains of *Blatella germanica*. (*J. econ. Ent.*, **58**, pp. 872-874.)

82. Hewlett (1958). — Interpretation of dosage-mortality data for DDT resistant houseflies. (*Ann. appl. Bio.*, **46**, pp. 37-46.)

83. Hirakoso (S.) (1966). — On the cause of reduction in effectiveness of insecticides in polluted water. (*Jap. J. Sanit. Zool.*, **17**, pp. 59-67.)

84. Hoffmann (R.A.) et Lindquist (A.W.) (1949). — Effect of temperature on knock down and mortality of houseflies exposed to residues of several chlormated hydrocarbons insecticides. (*J. econ. Ent.*, **42**, pp. 891-893.)

85. Hooper (G.H.S.) (1968 *a*). — Effect of larval density on mortality of *Culex pipiens fatigans* due to DDT and dieldrin. (*Bull. Wld. Hlth. Org.*, **36**, pp. 179-180.)

86. Hooper (G.H.S.) (1968 *b*). — Metabolisms of by *Culex quinquefasciatus* Say : I. *In vivo metabolism* of DDT by larvae. (*J. econ. Ent.*, **61**, pp. 490-493.)

87. Hooper (G.H.S.) (1969). — Toxicology and physiology of DDT resistance in the german cockroach. (*J. econ. Ent.*, **62**, pp. 846-849.)

88. Hoskins (W.M.) et Gordon (H.T.) (1956). — Arthropods resistance to chemicals. (*Ann. Rev. Ent.*, **1**, pp. 89-122.)

89. Hoskins (W.M.), Miskus (R.) et Eldefrawi (M.E.) (1958). — Seminar on susceptibility of insects to insecticides Panama. (*W.H.O. Report*, p. 239.)

90. Hoyer (R.F.) et Plapp (F.W.J.) (1968). — Insecticide resistance in the housefly : identification of a gene that confers resistance to organotin insecticides and acts as an intensifier of parathion resistance. (*J. econ. Ent.*, **61**, pp. 1269-1276.)

91. Irving (N.S.) (1968). — Absorption and storage of insecticide by the in utero larva of the tse tse fly *Glossina pallipides*. (*Bull. Ent. Res.*, **58**, p. 225.)

92. Ishi (T.) et Sherman (M.) (1965). — Resistance of a hawaian strain of the german cockroach to several insecticides. (*J. econ. Ent.*, **58**, pp. 46-50.)

93. Ishida (M.) et Dahm (P.A.) (1965). — Metabolism of BHC isomers and related compounds *in vitro* : I Properties and distribution of the enzymes. (*J. econ. Ent.*, **58**, pp. 383-392.)

94. Jones (J.C.) (1958). — Anaesthesia and the action of DDT on *Anopheles larvæ*. (*Nature*, **182**, pp. 722-723.)

95. Johnston (E.F.), Bogart (R.) et Lindquist (A.W.) (1954). — The resistance to DDT by houseflies. Some genetic and environmental factors. (*J. of Heredity*, **45**, pp. 177-182.)

96. Kalra (R.L.), Perry (A.S.) et Miles (J.W.) (1967). — Studies on the mechanism of DDT resistance in *Culex pipiens fatigans*. (*Bull. Wld. Hlth. Org.*, **37**, pp. 651-656.)

97. Kaschef (A.H.) (1970). — Effects of temperature on the irritability caused by DDT analogues in Anopheline mosquitos. (*Bull. Wld. Hlth. Org.*, **42**, pp. 917-930.)

98. Kearns (C.W.) (1955). — The enzymatic detoxication of DDT in : Sevag MG, Reid RD et Reynolds OE origins of resistance to toxic agents. (Academic Press New York, pp. 148-159.)

99. Kearns (C.W.) (1957). — Information circular on the resistance problems. (*W.H.O. impublished document*, September 1957, n° 8.)

100. Keiding (J.) (1967). — Persistence of resistant populations after relaxation of the selection pressure. (*World Rev. Pest Contr.*, **6**, pp. 115-130.)

101. Kennedy (J.S.) (1947). — The excitant and repellent effect on mosquitoes of sublethal contact with DDT. (*Bull. Ent. Res.*, **37**, pp. 593-607.)

102. Kerr (R.W.) (1953). — The effect of starvation on the susceptibility of houseflies to pyrethrum sprays. (*Aust. J. Sci. Res. B.*, **1**, pp. 76-92.)

103. Kerr (R.W.), Venables (D.G.), Roulston (W.J.) et Schnitzerling (H.J.) (1957). — Specific DDT resistance in houseflies. (*Nature*, **180**, pp. 1132-1133.)

104. Khan (M.A.Q.) (1969). — Some biochemical characteristics of the microsomal cyclodiene epoxidase system and its inheritance in the housefly. (*J. econ. Ent.*, **62**, pp. 388-392.)

105. Khan (N.H.) et Brown (A.W.A.) (1961). — Genetical studies on resistance in *Ædes ægypti* and its cross resistance to DDT. (*Bull. Wld. Hlth. Org.*, **24**, pp. 519-526.)

106. Kikkawa (H.) (1964). — The genetic study on resistance to Sevin in *Drosophila melanogaster*. (*Botyu Kagaku*, **29**, pp. 22-46.)

107. Klassen (W.) et Brown (A.W.A.) (1964). — Genetics of insecticide resistance and several visible mutants. (*Can. J. Genet. Cytol.*, **6**, pp. 61-73.)

108. Kolbezen (H.J.), Metcalf (R.L.) et Fukuto (T.R.) (1954). — Insecticidal activity of carbamate cholinesterase inhibitors. (*J. Agr. Food Chem.*, **2**, pp. 864-870.)

109. Korte (von F), Ludwig (G.) et Vogel (J.) (1962). — Unwandlung von aldrin ^{14}C und dieldrin ^{14}C durch microorganisms, leberhomogenate und mosquito-larven. (*Ann. Chem. Inst. Liebs*, **656**, pp. 135-140.)

110. Koshi (T.), Dixit (R.S.) et Perti (S.L.) (1963). — The selection of insecticide resistant strains of mosquito *Culex fatigans* Wied in the laboratory. (*Indian J. Malar.*, **17**, pp. 23-31.)

111. Krueger (H.R.) et O'Brien (R.D.) (1959). — Relationship between metabolism and differential toxicity of malathion in insects and in mice. (*J. econ. Ent.*, **52**, pp. 1063-1067.)

112. Ku Te Yeh et Bishop (J.L.) (1967). — Penetration, excretion and metabolism of carbaryl in susceptible and resistent german cockroach. (*J. econ. Ent.*, **60**, pp. 1328-1332.)

113. Lalonde (D.I.V.) et Brown (A.W.A.) (1954). — The effect of insecticides on the action potential of the insect nerve. (*Can. J. Zool.*, **32**, pp. 74-81.)

114. Leeling (N.C.) et Casida (J.E.) (1966). — Metabolites of carbaryl (1 naphtyl methylcarbamate) in Mammals and enzymatic system for their formation. (*J. Agr. Food Chem.*, **14**, pp. 281-290.)

115. Lewis (J.B.) (1969). — Detoxification of diazinon by subcellular fractions of diazinon-resistant and susceptible houseflies. (*Nature*, **224**, pp. 917-918.)

116. Lipke (H.) et Kearns (C.W.) (1960). — DDT dehydrochlorhydrase. (*Adv. in Pest. Contr. Res.*, **3**, pp. 253-287.)

117. Lord (K.A.) et Rasmusson (B.) (1961). — Phospholipid content in different strains of *Drosophila melanogaster* and the tentative relation to resistance to organophosphorus compounds. (*Kungl. lantbruk shögskolaus annaler*, **27**, pp. 343-350.)

118. Matsumura (F.) et Brown (A.W.A.) (1961). — Studies on carboxy-esterase in malathion resistant *Culex tarsalis*. (*J. econ. Ent.*, **54**, pp. 1176-1181.)

119. Matsumura (F.) et Brown (A.W.A.) (1963 *a*) — Studies on organophosphorus tolerance in *Ædes ægypti*. (*Mosquito News*, **23**, pp. 26-31.)

120. Matsumura (F.) et Brown (A.W.A.) (1963 *b*). — Studies on carboxy-esterase in malathion resistant *Culex tarsalis*. (*J. econ. Ent.*, **56**, pp. 381-388.)

121. Matsumura (F.) et Hogendgik (C.J.) (1964). — The enzymatic degradation of malathion in organophosphate resistant and susceptible strains of *Musca domestica*. (*En. exptl. and appl.*, **7**, pp. 179-184.)

122. Matsumura (F.) et O'Brien (R.D.) (1966). — Interaction of DDT with components of the american cockroach nerve. (*J. Agr. Food Chem.*, **14**, pp. 39-43.)

123. Matsumura (F.), Telford (J.N.) et Hayashi (M.) (1967). — Effect of sesamex upon dieldrin resistance in the german cockroach. (*J. econ. Ent.*, **60**, pp. 942-944.)

124. Matsumura (M.) et Voss (G.) (1964). — Mechanism of malathion and parathion resistance in the two spotted spider mite tetranychus urticae. (*J. econ. Ent.*, **57**, pp. 911-917.)

125. Mattingly (P.F.) (1962). — Mosquito behaviour in disease eradication. (*Ann. Rev. of Ent.*, **7**, pp. 419-436.)

126. Mengle (D.C.) et Casida (J.E.) (1958). — Inhibition and recovery of brain cholinesterase activity in houseflies poisoned with organophosphate and carbamate compounds. (*J. econ. Ent.*, **51**, pp. 750-757.)

127. Mengle (D.C.) et Casida (J.E.) (1960). — Biochemical factors in the acquired resistance of houseflies to organophosphate insecticides. (*J. Agr. Food Chem.*, **8**, pp. 431-437.)

128. Men (J.J.), Benjamini (E.) et Hoskins (W.M.) (1957). — The effects of temperature and stage of life cycle upon the toxicity and metabolism of DDT in the housefly. (*J. econ. Ent.*, **50**, pp. 67-74.)

129. Menzel (D.B.), Smith (S.M.), Miskus (R.) et Hoskins (W.M.) (1961). — The metabolism of ^{14}C labeled DDT in the larvae, pupae and adults of *Drosophila melanogaster*. (*J. econ. Ent.*, **54**, pp. 9-12.)

130. Menzer (R.E.) et Casida (J.E.) (1965). — Nature of toxic metabolites formed in mamals, in insects and in plants from 3 (dimethoxyphosphoniloxy-N-N-dimethyl) cis crotonamide audits methyl analogs. (*J. Agr. Food. Chem.*, **13**, pp. 102-112.)

131. Mer (G.G.) et Furmanskaw (1953). — The effect of the flat content in the fly food on the resistance to DDT. (*Riv. Parasit.*, **14**, pp. 49-54.)

132. Metcalf (R.L.) (1967). — Mode of action of insecticide synergists. (*Ann. Rev. Ent.*, **12**, pp. 229-256.)

133. Metcalf (R.L.) et March (R.B.) (1953). — Further studies on the mode of action of organic thionophosphate insecticides. (*Ann. Ent. Soc. Am.*, **46**, pp. 63-74.)

134. Milani (R.) (1959). — Genetical considerations on insect resistance to insecticides. (*Genetica Agraria*, **10**, pp. 288-308.)

135. Muirhead-Thompson (R.C.) (1959). — DDT and Gammexane as residual insecticides against *Anopheles gambiæ* in African houses. (*Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, **43**, pp. 401-412.)

136. Muirhead-Thompson (R.C.) (1960). — The significance of irritability, behavioristic avoidance and allied phenomena in malaria eradication. (*Bull. Wld. Hlth. Org.*, **22**, pp. 721-734.)

137. Nagasawa (S.) et Hoskins (W.M.) (1968). — The relation between temperature and lethal action of carbaryl on adults of the housefly and the oriental housefly. (*Appl. Ent. Zool.*, **3**, pp. 139-147.)

138. Narahashi (T.) (1962). — Effect of the insecticide Allethrin on membrane potentials of cockroach giant axons. (*J. Cellular Comp. Physiol.*, **59**, pp. 67-76.)

139. Narahashi (T.) (1964). — Insecticide resistance and nerve sensitivity. (*Jap. J. Med. Sci. Biol.*, **17**, pp. 46-53.)

140. O'Brien (R.D.) (1967). — Insecticides : Action and metabolism. (Academic Press New York and London.)

141. O'Brien (R.D.) et Fisher (R.W.) (1958). — The relation between ionization and toxicity to insects for some neuropharmacological compounds. (*J. econ. Ent.*, **51**, pp. 169-175.)

142. O'Brien (R.D.), Kimmel (E.C.) et Sferra (P.R.) (1965). — Toxicity and metabolism of Famphur in insects and mice. (*J. Agr. Food Chem.*, **13**, pp. 366-369.)

143. Ogita (Z.) (1961). — Relationship between structure of compounds and negatively correlated activity : genetical and biochemical studies on negatively correlated cross resistance in *Drosophila melanogaster*. (*Botyu Kagaku*, **26**, pp. 18-37.)

144. Ogushi (K.) et Tokumitsu (I.) (1964). — Influence of relative humidity and temperature on the effect of several insecticides. (*Jap. J. Sanit. Zool.*, **15**, pp. 28-32.)

145. Ohkawa (H.), Eto (M.), Oshima (Y.), Tanaka (F.) et Umeda (K.) (1968). — Two types of carboxyesterase degrading malathion in resistant houseflies and their inhibition by synergsts. (*Botyu Kagaku*, **33**, pp. 139-145.)

146. Olson (W.P.) et O'Brien (R.D.) (1963). — The relation between physical properties and penetration of solutes into the cockroach cuticle. (*J. Insect Physiol.*, **9**, pp. 777-786.)

147. Oonithan (E.S.) et Miskus (R.) (1964). — Metabolism of ^{14}C dieldrin by resistant *Culex pipiens quinquefasciatus* mosquitoes. (*J. econ. Ent.*, **57**, pp. 425-426.)

148. Oppenoorth (F.J.) (1956). — Resistance to γ BHC in *Musca domestica* (L.) (*Arch. Neerl. Zool.*, **12**, pp. 1-62.)

149. Oppenoorth (F.J.) (1965 *a*) — DDT resistance in the housefly dependent on different mechanisms and the action of synergists Mededel. (*Landbouwhogeschool Opzoekingsska, Staat Gent*, **30**, pp. 1390-1396.)

150. Oppenoorth (F.J.) (1965 *b*). — Biochemical genetics of insecticide resistance. (*Ann. Rev. of Ent.*, **10**, pp. 185-206.)

151. Org. Mond. Santé. — Séries de rapports techniques, Genève, 1970, n° 443.

152. Osmum (J.V.) et Butts (W.C.) (1966). — « Pest Control ». (*Ann. Rev. of Ent.*, **11**, pp. 515-548.)

153. Page (A.B.P.), Stringer (A.) et Blackith (R.E.) (1949). — Bioassay systems for the pyrethrins : I. Water base sprays against *Ædes ægypti* and other flying insects. (*Ann. appl. Biol.*, **36**, pp. 225-249.)

154. Parker (A.M.) (1957). — The susceptibility of *Ædes ægypti larvæ* of different ages to DDT and dieldrin. (*Ann. Trop. Med. Parasit.*, **51**, pp. 201-215.)

155. Perry (A.S.) (1960). — Investigation on the mechanism of DDT resistance in certain Anophelines mosquitoes. (*Bull. Wld. Hlth. Org.*, **22**, pp. 743-756.)

156. Perry (A.S.) et Buckner (A.J.) (1959). — Metabolic fate of Prolan in a Dilan-resistant strain of houseflies. (*J. econ. Ent.*, **52**, pp. 997-1002.)

157. Perry (A.S.), Hennessy (D.J.) et Miles (J.W.) (1967). — Comparative toxicity and metabolism of pp' DDT and various substitutive derivatives by susceptible and resistant houseflies. (*J. econ. En.*, **60**, pp. 568-573.)

158. Perry (A.S.) et Hoskins (W.M.) (1951). — Detoxification of DDT as a factor in the resistance of houseflies. (*J. econ. Ent.*, **44**, pp. 850-857.)

159. Perry (A.S.), Matson (A.M.) et Buckner (A.J.) (1958). — Metabolism of heptachlor by resistant and susceptible houseflies. (*J. econ. Ent.*, **51**, pp. 346-351.)

160. Perry (A.S.), Miller (S.) et Buckner (A.J.) (1963). — The enzymatic *in vitro* degradation of DDT by susceptible and DDT-resistant body lice. (*J. Agr. Food Chem.*, **11**, pp. 457-562.)

161. Perry (A.S.), Pearce (G.W.) et Buckner (A.J.) (1964). — The absorption, distribution and fate of ^{14}C Aldrin and ^{14}C Dieldrin by susceptible and resistant houseflies. (*J. econ. Ent.*, **57**, pp. 867-872.)

162. Perry (A.S.) et Sacktor (B.) (1955). — Detoxification of DDT in relation to cytochrome oxidase activity in resistant and susceptible houseflies. (*Ann. Ent. Soc. Am.*, **48**, pp. 329-333.)

163. Pillai (M.K.K.) et Hennessy (D.J.) (1966). — Resistance to analogs of DDT in larvae of susceptible and resistant strains of *Culex tarsalis*. (*Mosquito News*, **26**, pp. 527-531.)

164. Pillai (M.K.K.), Hennessy (D.J.) et Brown (A.W.A.) (1963). — Deuterate analogues as remedial insecticides against DDT resistant *Ædes ægypti*. (*Mosquito News*, **23**, pp. 118-125.)

165. Pimentel (D.), Schwardt (M.) et Dewey (J.E.) (1953). — Development and loss of insecticide resistance in the housefly. (*J. econ. Ent.*, **46**, pp. 295-298.)

166. Pimentel (D.), Schwardt (H.) et Dewey (J.E.) (1954). — The inheritance of DDT resistance in the housefly. (*Ann. Ent. Soc. Am.*, **47**, pp. 208-213.)

167. Plapp (F.W.J.) (1970). — Inheritance of dominant factors of carbamate for resistance to carbamate insecticides. (*J. econ. Ent.*, **63**, pp. 138-141.)

168. Plapp (F.W.J.) et Casida (J.E.) (1958). — Bovine metabolism of organophosphorus insecticides : metabolic fate of 0.0-dimethyl, 0 (2-4-5 trichlorophenyl) phosphorothioate in cows and rats. (*J. Agr. Food Chem.*, **6**, pp. 662-667.)

169. Plapp (F.W.J.) et Casida (J.E.) (1970). — Induction by DDT and dieldrin of insecticide metabolism by housefly enzymes. (*J. econ. Ent.*, **63**, pp. 1091-1092.)

170. Plapp (F.W.J.) et Hoyer (R.F.) (1968). — Insecticide resistance in the housefly : decreased rate of absorption as the mechanism of a gene that acts as an intensifier of resistance. (*J. econ. Ent.*, **61**, pp. 1298-1303.)

171. Pradhan (S.) et Mundkur (S.S.) (1957). — The effect of temperature on the susceptibility of mosquito larvae to DDT suspensions. (*Z. Angew. Ent.*, **40**, pp. 371-379.)

172. Ramade (F.) (1968). — Contribution à l'étude du mode d'action de certains insecticides de synthèse, plus particulièrement du lindane et des phénomènes de résistance à ces composés chez *Musca domestica* (L). (*Thèse de doctorat ès Sciences*, 1968 ; — *Ann. Inst. Nat. Agron.*, 1967-1968, **5-6**, pp. 1-268.)

173. Ray (J.W.) (1963). — Insecticide absorbed by the central nervous system of susceptible and resistant cockroach exposed to dieldrin. (*Nature*, **197**, pp. 1226-1227.)

174. Rioux (J.A.), Gras (G.), Coluzzi (M.) et Crozet (H.) (1967). — Action irritante des composés à base de HCH sur l'imago femelle de *Ædes capsius* (Pallas) et *Culex pipiens*. (*Arch. Inst. Past. Tunis*, **44**, pp. 121-139.)

175. Roeder (K.D.) et Roeder (S.) (1939). — Electrical activity in the isolated ventral nerve cord of the cockroach : I. Action of pilocarpine nicotine and eserine. (*J. Cellular Comp. Physiol.*, **14**, pp. 1-12.)

176. Roeder (K.D.) et Weiant (E.A.) (1946). — The site of action of DDT in the cockroach. (*Science*, **103**, pp. 304-306.)

177. Roulston (W.J.), Schnitzerling (H.J.) et Schuntner (C.A.) (1968). — AChE insensitivity in the Biarra strain of the cattle tick *Boophilus microplus* as a cause of resistance to OP and carbamates insecticides. (*Aus. J. Biol. Sci.*, **21**, pp. 759-767.)

178. Roulston (W.J.), Schuntner (C.A.) et Schnitzerling (H.J.) (1966). — Metabolism of coumaphos in larvae of the cattle tick *Boophilus microplus*. (*Aust. J. Biol. Sci.*, **19**, pp. 619-633.)

179. Roulston (W.J.), Schuntner (C.A.), Schnitzerling (H.J.) et Wilson (J.T.) (1969). — Detoxification as a mechanism of resistance in a strain of the cattle tick *Boophilus microplus*, resistant to organophosphorus and carbamates compounds. (*Aust. J. Biol. Sci.*, **22**, pp. 1585-1589.)

180. Sager (R.) (1965). — Genes outside the chromosomes. (*Sci. Amer.*, **212**, pp. 72-81.)

181. Saktor (B.) et Cochran (D.) (1956). — Heterogeneity on the dinitrophenol uncoupling of mitochondrial oxidative phosphorylation. (*Science*, **122**, pp. 377-378.)

182. Sautet (J.), Aldighieri (J.) et Quilici (M.) (1968). — L'effet de groupe dans les tests de résistance aux insecticides chez *Ædes ægypti*. (*Bull. Wld. Hlth. Org.*, **38**, pp. 967-970.)

183. Sawicki (R.M.) (1970). — Interaction between the factor delaying penetration of insecticides and the desethylation mechanism of resistance in organophosphorous resistant houseflies. (*Destic. Sci.*, **11**, pp. 84-87, London.)

184. Sawicki (R.M.) et Farnham (A.W.) (1968 *a*). — Genetics of resistance to insecticides of the SKA strain of *Musca domestica* : III. Location and isolation of the factors of resistance to dieldrin. (*Ent. exptl. and appl.*, **11**, pp. 133-142.)

185. Sawicki (R.M.) et Farnham (A.W.) (1968 *b*). — Examination of the isolated autosomes of the SKA strain of housefly for resistance to several insecticides with and without pretreatment with sesamex and TBTP. (*Bull. Ent. Res.*, **59**, pp. 409-421.)

186. Sawicki (R.M.) et Green (G.) (1965). — Changes in susceptibility of normal and resistant houseflies, *Musca domestica* (L), to diazinon with age. (*Bull. Ent. Res.*, **55**, pp. 715-725.)

187. Schaefer (C.H.) et Sun (Y.P.) (1967). — A study of dieldrin in the housefly central nervous system in relation to dieldrin resistance. (*J. econ. Ent.*, **60**, pp. 1580-1583.)

188. Schafer (J.A.) et Terrière (L.C.) (1970). — Enzymatic and physical factors in housefly resistance to naphtalene. (*J. econ. Ent.*, **63**, pp. 787-792.)

189. Schmidt (C.H.) et Labrecque (G.C.) (1959). — Acceptability and toxicity of poisoned baits to houseflies resistant to organophosphorous compounds. (*J. econ. Ent.*, **52**, pp. 345-346.)

190. Schnitzerling (M.J.), Roulston (W.J.) et Schuntner (C.A.) (1970). — The absorption and metabolism of ^{14}C DDT in DDT resistant and susceptible strains of the cattle tick *Boophilus microplus*. (*Aust. J. Biol. Sci.*, **23**, pp. 219-230.)

191. Schuntner (C.A.) et Roulston (W.J.) (1968). — A resistance mechanism in organophosphorus resistant strains of the sheep blowfly. (*Aust. J. Biol. Sci.*, **21**, pp. 173-176.)

192. Schuntner (C.A.), Roulston (W.J.) et Schnitzerling (H.J.) (1968). — A mechanism of resistance to organophosphorus acaricides in a strain of the cattle tick *Boophilus microplus*. (*Aust. J. Biol. Sci.*, **21**, pp. 97-109.)

193. Serbova (S.) et Avramova (S.) (1966). — Studies on the lipoid content of *Musca domestica* L strains susceptible and resistant to DDT and lindane. (*Arch. roum. path. exp. et microbiol.*, **25**, pp. 853-858.)

194. Shrivastava (S.P.), Georghiou (G.P.), Metcalf (R.L.) et Fukuto (T.R.) (1970). — Carbamate resistance in mosquitos : the metabolism of propoxur by susceptible and resistant larvae of *Culex pipiens fatigans* (Wied). (*Bull. Wld. Hlth. Org.*, **42**, pp. 931-942.)

195. Shrivastava (S.P.), Tsukamoto (M.) et Casida (J.E.) (1969). — Oxydative metabolism of ^{14}C labeled Baygon by living houseflies and housefly-enzyme preparations. (*J. econ. Ent.*, **62**, pp. 483-498.)

196. Smissaert (H.R.) (1964). — Cholinesterase inhibition in spider mites susceptible and resistant to organophosphate. (*Science*, **143**, pp. 129-131.)

197. Smith et Yerian (1964). — Studies of behavioristic insecticidal resistance in houseflies. (*J. Kans. Ent. Soc.*, **37**, pp. 63-77.)

198. Stegwee (D.) (1960). — The role of esterase inhibition in tetraethylpyrophosphate poisoning in the housefly. (*Can. J. Biochem. Physiol.*, **38**, pp. 1417-1430.)

199. Stenersen (J.H.) (1965). — DDT metabolism in resistant and susceptible stable fllies and in bacteria. (*Nature*, **207**, pp. 660-661.)

200. Sternburg (J.G.) (1963). — Autointoxication and some stress phenomena. (*Ann. Rev. Entomol.*, **8**, pp. 19-38.)

201. Sternburg (J.G.) et Kearns (C.W.) (1950). — Degradation of DDT by resistant and susceptible strains of houseflies. (*Ann. Ent. Soc. Am.*, **43**, pp. 444-458.)

202. Sternburg (J.G.) et Kearns (C.W.) (1956). — Pentacyclochlorohexene an intermediate in the metabolism of lindane by houseflies. (*J. econ. Ent.*, **45**, pp. 497-505.)

203. Sternburg (J.G.), Kearns (C.W.) et Bruce (W.N.) (1950). — Absorption and metabolism of DDT by resistant and susceptible houseflies. (*J. econ. Ent.*, **43**, pp. 214-219.)

204. Stone (B.F.) (1962 *a*). — The inheritance of resistance to DDT in the cattle tick *Boophilus microplus*. (*Aust. J. Agr. Res.*, **213**, pp. 984-1007.)

205. Stone (B.F.) (1962 *b*). — The inheritance of dieldrin resistance in the cattle tick *Boophilus microplus*. (*Aust. J. Agr. Res.*, **13**, pp. 1008-1022.)

206. Stone (B.F.) (1968 *a*). — Inheritance of resistance to organophosphorus acaricides in the cattle tick *Boophilus microplus*. (*Aust. J. Biol. Sci.*, **21**, pp. 309-319.)

207. Stone (B.F.) (1968 *b*). — Brain cholinesterase activity and its inheritance in cattle tick strains resistant and susceptible to organophosphorus acaricides. (*Aust. J. Biol. Sci.*, **21**, pp. 321-330.)

208. Stone (B.F.) et Brown (A.W.A.) (1969). — Mechanism of resistance of fenthion in *Culex pipiens fatigans* (Wied). (*Bull. Wld. Hlth. Org.*, **40**, pp. 401-408.)

209. Sun (Y.P.) (1947). — Action of fumigants on insects. (*Min. Agr. Exp. Sta. Techn. Bull.*, n° **177**, p. 104.)

210. Sun (Y.P.) et Johnson (E.R.) (1961). — Synergistic and antagonistic action of insecticides-synergists combinations and their mode of action. (*J. Agr. Food Chem.*, **8**, pp. 261-266.)

211. Sun (Y.P.), Schaefer (C.H.) et Johnson (E.R.) (1967). — Effects of application methods on the toxicity and distribution of dieldrin in houseflies. (*J. econ. Ent.*, **60**, pp. 1033-1037.)

212. Sundararnan (S.) (1958). — The behaviour of *Anopheles sundaicus* in relation to the application of residual insecticides in Tgilatjap Indoniesia-Indian. (*J. Malariol.*, **12**, pp. 129-156.)

213. Tadano (T.) (1966). — Development and inheritance of insecticide resistance in *Culex pipiens fatigans* Wied. (*Ph. D. Theses Univ. of Western Ontario.*)

214. Tomlin (A.D.) (1968). — Transaldringlycol as a metabolite of dieldrin in larvae of the southern house mosquito. (*J. econ. Ent.*, **61**, pp. 855-857.)

215. Townsend (M.G.) et Busvine (J.R.) (1969). — The mechanism of malathion resistance in the blowfly *Chrysomia putoria*. (*Ent. exptl. and appl.*, **12**, pp. 243-267.)

216. Trapido (H.) (1952). — Modified response of *Anopheles albimanus* to DDT residual house spraying in Panama. (*Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **1**, pp. 853-861.)

217. Trapido (1954). — Recents experiments on possible resistance to DDT by *Anopheles albimanus* in Panama. (*Bull. Wld. Hlth. Org.*, **11**, pp. 885-889.)

218. Tsukamoto (M.) (1960). — Metabolic fate of DDT in *Drosophila melanogaster* : II. DDT resistance and kelthane production. (*Botyu Kagaku*, **25**, pp. 156-162.)

219. Tsukamoto (M.) et Casida (J.E.) (1967). — Metabolism of methyl carbamates insecticides by the $NADPH_2$ requiring enzyme system from houseflies. (*Nature*, **213**, pp. 49-51.)

220. Tsukamoto (M.), Narahashi (T.) et Yamasaki (T.) (1965). — Genetic control of low nerve sensitivity to DDT in insecticide resistant houseflies. (*Botyu Kagaku*, **30**, pp. 128-132.)

221. Tsukamoto (M.), Shrivastava (S.P.) et Casida (J.E.) (1968). — Biochemical genetics of housefly resistance to carbamate insecticides chemicals. (*J. econ. Ent.*, **61**, pp. 50-55.)

222. Tsukamoto (M.) et Suzuki (R.) (1963). — *W.H.O. Inf. Circ. Insecticide Resistance*, n° **40**, p. 20.

223. Uchida (T.), Zchintzch (J.) et O'Brien (R.D.) (1966). — Relation between synergism and metabolism of Dimethoate in Mammals and insects. (*Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **8**, pp. 259-265.)

224. Unimo (T.) et Suzuki (T.) (1964). — Effect of density of larval populations on mortality in a laboratory testing technique of mosquito larvicides. (*Jap. J. Sanit. Zool.*, **15**, pp. 36-40.)

225. Unimo (T.) et Suzuki (T.) (1966). — Some genetical studies in *Culex pipiens complex* : V. Studies on the mode of inheritance of malathion resistance in larvae of *Culex pipiens fatigans*. (*Jap. J. Sanit. Zool.*, **17**, pp. 191-195.)

226. Vashkov (V.) et Alekseev (J.N.) (1965). — Über die Möglichkeit der experimentellen Entwicklung einer Resistenz gegenüber Insektiziden bei Flöhen (*Ceratophillus consimilis*). (*Augew. Parasit.*, pp. 101-108.)

227. Voss (G.) et Matsumura (M.) (1964). — Resistance to organophosphorus compounds in the two spotted spider mite : two different mechanisms of resistance. (*Nature*, **202**, pp. 319-320.)

228. Webb (J.L.) (1966). — Enzyme and metabolic inhibitors. Vol. 3. (Academic Press New York and London.)

229. Welsh (J.H.) et Gordon (H.T.) (1947). — The mode of action of certain insecticides on the arthropod nerve axon. (*J. Cellular Comp. Physiol.*, **30**, pp. 147-172.)

230. Wharton (R.H.) (1955). — The susceptibility of various species of mosquitoes to DDT, dieldrin and BHC. (*Bull. ent. Res.*, **46**, pp. 301-309.)

231. Wharton (R.H.) et Roulston (W.J.) (1970). — Resistance of ticks to chemicals. (*Ann. Ref. of Ent.*, **15**, pp. 381-404.)

232. Whitehead (G.B.) (1959). — Pyrethrum resistance conferred by resistance to DDT in the blue tick. (*Nature*, **184**, pp. 378-379.)

233. Wiessmann (R.) (1947). — Untersuchungen über das physiologische verhalten von *Musca domestica* verschiedener Provenienzen Mitteilung. (*Schweiz. Entomol. Gesel.*, **20**, pp. 484-504.)

234. Wiessmann (R.) (1955). — Vergleichende Untersuchungen über die Reizleitung normal-sensibler und resistenter Imagines von *Musca domestica* L unter der Entwicklung von DDT substanz (grundlagen zur Resistenz forschung 3 Mitteilung). (*Mitt. Schweiz. ent. Ges.*, Berne, **28**, pp. 251-273.)

235. Wiessmann (R.) et Reiff (M.) (1956). — Untersuchungen über die Bedeutung der Lipoide bei insektizidresistenz von *Musca domestica* L. (*Verk. Naturf. Ges.*, Basel, **67**, pp. 311-340.)

236. Winteringham (F.P.W.) (1952). — Metabolism of DDT by resistant houseflies in : Nation Research Council Division of medical sciences ; Conference on insecticide resistance and Insect Physiology, 8-9 décembre 1951, pp. 61-65, publication n° **219**.

237. Winteringham (F.P.W.) (1956). — Resistance of insects to insecticides. (*Chem. and Ind.*, London, 1956, pp. 1182-1186.)

238. Yamamoto (I.) (1965). — Nicotinoids as insecticides. (*Adv. Pest. Contr. Res.*, **6**, pp. 231-260.)

239. Yamamoto (I.) (1970). — Mode of action of pyrethroids, nicotinoids and rotenoids. (*Ann. Rev. Ent.*, **15**, pp. 257-272.)

240. Yamasaki (T.) et Narahashi (T.) (1957). — Effects of metabolic inhibitors : potassium ion and DDT on some electrical properties of insect nerve. (*Botyu Kagaku,* **23**, pp. 47-54.)

241. Yamasaki (T.) et Narahashi (T.) (1958). — Nervous activity as a factor of development of dieldrin symptoms in the cockroach. (*Botyu Kagaku,* **23**, pp. 47-54.)

242. Yasutomi (1952). — Studies on the insect resistance to insecticides : I. Development of resistance of human body louse (*Pediculus humanus corporis* Deg.) to DDT and BHC. (*Botyu Kagaku,* **17**, pp. 41-44.)

243. Yates (W.W.) (1950). — Comparative resistance of different instars of *Ædes mosquitos to chlorinoted hydrocarbon insecticides.* (*J. econ. Ent.,* **43**, pp. 943-945.)

244. Yeager (J.F.) et Munson (S.C.) (1945). — Physiological evidence of a site of action of DDT in an insect. (*Science,* **102**, pp. 305-307.)

245. Young (S.Y.) et Berger (R.S.) (1969). — Absorption and metabolism of fenthion in blood sucking arthropods. (*J. econ. Ent.,* **62**, pp. 727-728.)

246. Yu (Y.) (1964). — Studies on insecticide resistance in mosquitoes : II. Laboratory experiments on the selection of resistance to DDT and BHC in the adults of *Culex pipiens pallens* (Coquillett). (*Acta ent. sin.,* **13**, pp. 339-343.)

247. Zaghoul (T.M.A.) et Brown (A.W.A.) (1968). — Effects of sublethal doses of DDT on the reproduction and susceptibility of *Culex pipiens* L. (*Bull. Wld. Hlth. Org.,* **38**, pp. 459-467.)

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION. 9

I. — *Importance du phénomène de résistance* 9

II. — *Plan d'étude* 10

III. — *Problèmes de terminologie* 10

A) Définition de l'O.M.S. 10

B) La notion de tolérance. 11

Chapitre I

PRINCIPAUX INSECTICIDES ET LEUR MODE D'EMPLOI

I. — *Origine et structure chimique* 12

A) Les insecticides végétaux 12

B) Les insecticides minéraux 13

C) Les insecticides organiques 13

II. — *Voies d'administration des insecticides* 17

A) Par voie buccale 17

B) Par contact cuticulaire 17

C) Par voie aérienne 17

D) Par voie parentérale 17

III. — *Mode d'action des insecticides* 17

A) Les insecticides « tissulaires » 18

B) Les insecticides poisons du système nerveux 19

Chapitre II

METHODES DE MESURE DE LA RESISTANCE ET ESPECES RESISTANTES AUX INSECTICIDES

I. — *Méthodes de mesure de la résistance* 28

A) La technique d'exposition à l'insecticide. 28

B) La durée d'exposition à l'insecticide 29

C) Les concentrations 29
D) Les critères de la mort 29
E) Evaluation du degré de sensibilité 31

II. — *Espèces résistantes aux insecticides* 31
A) Les tiques. 32
B) Les blattes. 32
C) Les poux. 33
D) Les punaises de lit. 33
E) Les puces. 33
F) Les mouches 33
G) Les simulies 35
H) Les moustiques 35

III. — *Conclusion* 38
A) Résistance croisée. 38
B) Persistance de la résistance. 38

Chapitre III

LES MECANISMES DE RESISTANCE

I. — *Les faux phénomènes de résistance* 42
A) Du fait de l'insecticide et de son mode d'application 42
B) Facteurs du milieu modifiant la sensibilité de l'insecte . . . 43
C) Facteurs tenant à l'insecte. 45
D) Conclusion : incidence de ces phénomènes sur la mesure de la résistance 49

II. — *La résistance de comportement* 50
A) Les moustiques. 50
B) Les autres espèces. 52

III. — *La résistance morphologique.* 53

IV. — *La résistance physiologique*. 53
A) Résistance liée à la pénétration et à la diffusion dans l'organisme de l'insecte 54
B) Résistance et accumulation dans les tissus insensibles. 58
C) Résistance métabolique. 60
D) Résistance et insensibilité du site d'action 81

V. — *La résistance croisée* 83
A) Définitions 83
B) Importance 83
C) Les groupes de résistance 84
D) La résistance croisée entre des composés n'appartenant pas au même groupe 85

Chapitre IV

CONCEPTIONS ACTUELLES SUR L'APPARITION DES SOUCHES RESISTANTES

I. — *Les théories en présence* 88
A) Théorie de la préadaptation 88
B) Théorie de la postadaptation 88

II. — *Les deux théories au regard de la sélection en laboratoire* 89
A) La préadaptation 89
B) La postadaptation 89

III. — *Etude génétique de la résistance* 91
A) Les méthodes d'étude 91
B) Génétique de la résistance chez la mouche domestique 92
C) « Drosophila melanogaster » 96
D) Les moustiques 96
E) La blatte germanique 98
F) La tique des bovins 98
G) Conclusion 98

IV. — *La postadaptation* 99
A) Cas de résistance de type postadaptatif 99
B) Problèmes posés par la persistance de la résistance 102
C) Les phénomènes inductifs 102

V. — *Conclusion* 104

CONCLUSION GENERALE 105

BIBLIOGRAPHIE 107

IMPRESSIONS C.L.J., 29, RUE DEPARCIEUX, PARIS-XIV^e^